

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年8月30日 (30.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/62718 A1

(51) 国際特許分類: C07C 311/46, C07F 9/09,
C07C 311/47, C07D 295/08, 265/36, A61K 31/18, C07D
311/70, A61K 31/215, 31/40, C07D 307/79, 295/22,
A61K 31/4453, C07D 333/38, A61K 31/538, 31/353,
C07D 333/40, A61K 31/343, C07D 295/18, A61K 31/495,
C07D 207/34, A61K 31/381, A61P 5/42, 25/00, 9/12

[JP/JP]. 宮崎 章 (MIYAZAKI, Akira) [JP/JP]; 〒
569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業
株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01429

(22) 国際出願日: 2001年2月26日 (26.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-50336 2000年2月25日 (25.02.2000) JP
特願2000-337197 2000年11月6日 (06.11.2000) JP
特願2000-337579 2000年11月6日 (06.11.2000) JP

(74) 代理人: 弁理士 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒530-
0003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番27号 桜橋千代
田ビル5階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG,
SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本た
ばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP];
〒105-8422 東京都港区虎ノ門2丁目2番1号 Tokyo (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

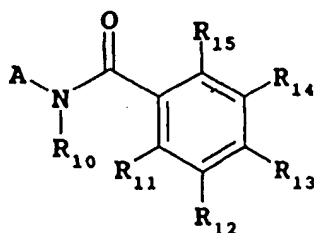
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤元秀 (SATO,
Motohide) [JP/JP]. 原田一人 (HARADA, Kazuhito)

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZAMIDE DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: ベンズアミド誘導体及びその用途



(I)

(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I), a phar-
macologically acceptable salt thereof, or a hydrate or solvate thereof. In said
formula A is optionally substituted 3-sulfamoylphenyl, optionally substituted
2-thienyl, etc.; R₁₀ is hydrogen or optionally substituted lower alkyl; R₁₁ is
hydrogen, halogeno, or hydroxy; R₁₂ is hydrogen, halogeno, or nitro; R₁₃
is hydroxy, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted lower
alkylamino, etc.; R₁₄ is hydrogen, halogeno, nitro, etc.; and R₁₅ is hydrogen,
halogeno, or hydroxy. The compound (I) has an excellent antagonistic effect
on a CRF receptor. Therefore, it is expected to be a preventive or remedy for,
e.g., diseases to be caused or worsened by a CRF.

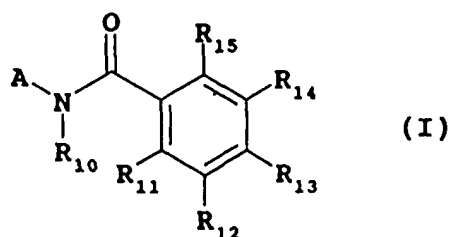
[続葉有]

WO 01/62718 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、Aは置換されていてもよい3-スルファモイルフェニル基又は置換されていてもよい2-チエニル基等であり、 R_{10} は水素原子又は置換されていてもよい低級アルキル基であり、 R_{11} は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基であり、 R_{12} は水素原子、ハロゲン原子又はニトロ基であり、 R_{13} は水酸基、置換されていてもよい低級アルコキシ基又は置換されていてもよい低級アルキルアミノ基等であり、 R_{14} は水素原子、ハロゲン原子又はニトロ基等であり、 R_{15} は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基である)で表される化合物
その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

本発明に係る化合物 (I) は優れたCRF受容体拮抗作用を有している。
従って、CRFにより誘発又は促進される疾患等の予防又は治療薬として期待される。

明 細 書

ベンズアミド誘導体及びその用途

5 技術分野

本発明は、新規なベンズアミド誘導体に関するものであり、更に詳しくは副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）受容体拮抗作用を有するベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩またはその水和物若しくは溶媒和物を含有してなる医薬組成物に関する。

10

背景技術

CRFは41個のアミノ酸からなるホルモンであり[Science, 213, 1394 (1981); J. Neurosci., 7, 88 (1987)]、1981年に山羊[Science, 213, 1394 (1981)]、1983年にラット[Proc. Natl. Acad. Sci. US A, 80, 4851 (1983)]及びヒト[EMBO J., 2, 775 (1983)]においてその存在が確認され、最近に至り、CRFは視床下部一下垂体一副腎系を介して末梢の免疫系、交感神経系に作用する経路と中枢神経系における神経伝達物質として機能する二つの経路があることがわ

15 かってきた[in Corticotropin Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, pp29-52 (1990)]。特に、視床下部一下垂体一副腎系の経路においては、CRFが視床下部より放出され、脳下垂体に存在する受容体に作用し、脳下垂体からの副腎皮質刺激

20 ホルモン（ACTH）の放出を促す。その結果として副腎皮質からグルココルチコイドが放出される。この放出されたグルココルチコイドが生殖、成長

、胃腸機能、炎症、免疫系等に対する全身的な作用を示すことから、CRFはこれらの機能の制御因子として働くと考えられている。またCRFが脳内に幅広く分布し、CRF受容体が脳下垂体ばかりでなく大脳皮質や皮質下にも分布していること、CRF受容体には二つのサブタイプが存在し、それぞれが脳内の異なった領域に分布していることが明らかになり、CRFの中
5 枢神経系における作用や精神神経系疾患への関与についても注目されるようになった。

このようにCRFが中枢神経系や他の末梢臓器、例えば、心臓、胃腸、肺、脾臓、副腎、生殖腺等に対して幅広い作用を持つことから、CRFがこれ
10 らの部位における種々の疾患の原因物質であると考えられており、その研究が盛んに行われている。

CRFが関与する疾患は、1991年Owens及びNemeroffの総説[Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)]にまとめられている。即ち、鬱病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、
15 ハンティングトン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、炎症、免疫関連疾患等にCRFが関与している。また最近では、これら疾患ばかりでなく他の多くの疾患に対してもCRFが関与していると考えられている。即ち、慢性関節リウマチ及び変形性関節症、痛み、喘息、乾癬及びアレルギー等の炎症性疾患；汎発性不安障害；パニック、恐怖症、強迫性障害
20 ；外傷後ストレス疾患；術後侵襲ストレス；ストレス誘発性睡眠障害；線維筋痛等の痛み知覚；重度の鬱病、単一性エピソード鬱病、再発性鬱病、小児虐待誘発性鬱病、月経前不快障害、月経前症候群関連気分障害、分娩後鬱病及び気分変調を含む鬱病等の気分障害；双極性障害；循環気質；疲労症候群；ストレス誘発性頭痛；癌、ヒト免疫不全ウィルス（HIV）感染症；アル
25 ツハイマー病、パーキンソン病、ハンティングトン病等の神経変性性疾患；潰瘍、過敏性腸症候群、クローン病、痙攣性結腸、下痢、精神的障害又はスト

レス関連術後イレウス及び結腸過敏症；神経性食欲不振及び過食症等の摂食障害；出血性ストレス；ストレス誘発性精神病エピソード；甲状腺機能障害症候群；不適切な抗下痢ホルモンに基づく症状；肥満症；不妊症；頭部外傷；脊椎外傷；虚血性ニューロン損傷（例えば、大脑海馬虚血等の大脳虚血）；興奮毒性ニューロン損傷；癲癇；高血圧、頻脈及びうっ血性心不全等の心血管及び心臓関連疾患；ストレス誘発性免疫機能不全を含む免疫機能不全（例えば、ストレス誘発性熱）；筋肉痙攣；尿失禁；アルツハイマー型老人性痴呆症；多発脳梗塞性痴呆症；筋萎縮性側索硬化症；薬物又はアルコールの禁断症状；薬物中毒；骨粗鬆症；心理社会的な小人症；低血糖症等に関与している。

このようにCRF受容体拮抗薬は、これら種々の疾患の治療剤として有用であると考えられる。従って、CRF受容体拮抗薬は今までにない新しいタイプの治療薬として期待されている。

このような技術背景のもと、特に非ペプチド型のCRF拮抗薬が報告されている。例えば、特表平9-507855号公報（WO95/34563号公報）にはピラゾロ及びピロロピリジン化合物が、特表平9-507249号公報（WO95/33750号公報）にはピリジン、ピリミジン、プリノン、ピロロピリミジノン及びピロロピリジノン化合物が、特開平8-259567号公報（EP729758号公報）にはピラゾロピリミジン及びピロロピリミジン化合物が、特開平10-72449号公報（EP812831号公報）にはベンズイミダゾール誘導体が、WO98/05661号公報にはピリド又はピリミド含有6, 6-又は6, 7-ビシクロ誘導体が、WO98/08846号公報には6, 6-ヘテロビシクロ誘導体が、WO98/08847号公報には6, 5-ヘテロビシクロ誘導体が、特表平7-509725号公報（US5712303号公報）にはピラゾール及びピラゾロピリミジン化合物が、特表平7-509727号公報（US5668145号公報）

) にはアミノ置換ピラゾール化合物が、特表平 8-500121 号公報 (US 5705646 号公報) にはピラゾール化合物が、特表平 7-509726 号公報 (WO 94/13676 号公報) にはピロロピリミジン化合物が、特表平 7-509728 号公報 (WO 94/13677 号公報) にはピラゾロピリミジン化合物が、特表平 9-506632 号公報 (WO 95/33727 号公報) にはピラゾール化合物が、特開平 8-3041 号公報 (US 5646152 号公報) にはピラゾール、ピラゾロピリミジン又はピロロピリミジン化合物が、特開平 9-132528 号公報 (EP 773023 号公報) にはピリミジン等の化合物が、特開平 9-188682 号公報 (EP 778277 号公報) にはピロロピリミジン等の誘導体が、特表平 9-504520 号公報 (WO 95/10506 号公報) には 1N-アルキル-N-アリールピリミジンアミン誘導体が、WO 97/35539 号公報 (US 5912348 号公報) にはアリールアミノ縮合ピリジン及びピリミジン誘導体が、WO 97/35580 号公報にはアリールオキシ又はアリールチオで置換されたピリミジン及びトリアジン誘導体が、WO 97/35846 号公報にはアリールオキシ-又はアリールチオ-縮合ピリジン及びピリミジン誘導体が、WO 97/44038 号公報にはテトラヒドロプテリジン及びピリジルピペラジン化合物が、WO 98/03510 号公報にはアゾロトリアジン及びピリミジン化合物が、WO 98/11075 号公報にはピラジノン及びトリアジノン誘導体が、WO 99/01439 号公報にはアリール-又はアリールアミノ-で置換された複素環化合物が、WO 99/01454 号公報にはイミダゾピリミジン及びイミダゾピリジン化合物が、WO 99/10350 号公報にはイミダゾ [4, 5-c] ピラゾール化合物が、WO 99/11643 号公報には環縮合ピリジン化合物が、WO 99/38868 号公報にはアゾロトリアジン及びピリミジン化合物が、特表平 10-506126 号公報 (WO 96/35689 号公報) にはデアザプリン誘導体が、WO 9

8/29413号公報(US5723608号公報)にはピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン誘導体が、WO98/21200号公報にはピラゾール誘導体が、WO98/27066号公報にはイソキノリナミン及びフタラジナミン誘導体が、WO98/45295号公報(US5955613号公報)にはピロロピリジン誘導体が、WO98/47903号公報にはチオフェノピリジン化合物が、WO97/14684号公報にはアミノ置換ピリミジン及びトリアジン化合物が、WO97/29110号公報にはチオフェノピリミジン化合物が、WO97/29109号公報(US5941513号公報)にはピラゾロピリミジン化合物が、WO98/47874号公報にはキノー及びキナゾリン化合物が、特表平11-507358号公報(US5795905号公報)にはアミノ置換チアジアゾール、ピリミジン、トリアジン又はトリアゾール化合物が、WO98/35967号公報にはピロロ[1, 2-a]ピリミジン等の化合物が、特開平7-224051号公報(EP659747号公報)、特表平10-511693号公報(US5880135号公報)及びWO98/15543号公報にはアミノチアジアゾール誘導体が、WO98/42699号公報には4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体が、US5063245号公報にはピラゾリン誘導体が、WO99/12908号公報にはキノリン及びキナゾリン誘導体が、WO98/29397号公報には縮合ピリミジン化合物が、WO98/51312号公報には2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2, 6-チアジアジン-3, 5-ジオン1, 1-ジオキシド誘導体が、WO98/08821号公報(US5861398号公報)にはベンゾペリミジン-カルボン酸誘導体が、WO99/40089号公報にはベンゾチアジアゾール誘導体がそれぞれ開示されている。しかしながらこれら公報には本発明化合物の開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

また、本発明の如きベンズアミド構造を有する化合物に関する報告も数多

くなされている。例えば、WO 97/36861号公報にはスルファモイル基を有するベンズアミド化合物を含むフェニレンスルホンアミド化合物が開示されている。しかしながら、同公報には本願発明化合物の如き化合物の開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。また、同公報化合物はインテグリン拮抗薬として記載されており、本発明の如きCRF受容体拮抗作用を示唆する記載もない。

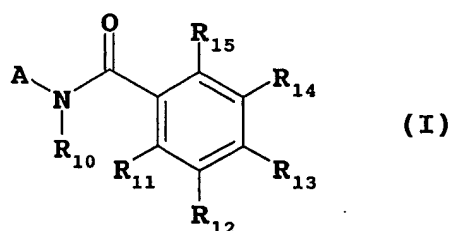
DE 2453548号公報及び特開昭55-17382号公報には、利尿剤として3-アミノ-5-スルファモイル安息香酸誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本願発明化合物の如き化合物の開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

発明の開示

本発明者等は、前記のごとくCRF受容体拮抗作用を有する化合物を提供すべく鋭意検討した結果、新規なベンズアミド誘導体が優れたCRF受容体拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

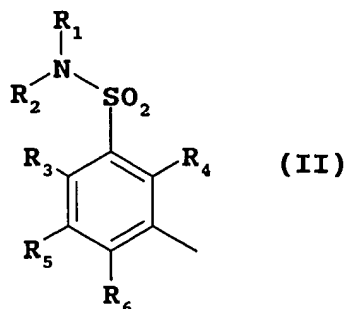
即ち、本発明は、下記(1)乃至(15)に示す新規なベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物及びそれらを含んでなる医薬組成物に関する。

(1) 一般式(I)



{式中、Aは

一般式(II)



- [式中、 R_1 及び R_2 は同一又は異なってもよく、
- 水素原子；
- 水酸基、炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基、炭素数 3 乃至 7 個のシクロ
- 5 アルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；
- 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；
- 炭素数 1 乃至 4 個のハロゲン化低級アルキル基；
- 炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；若しくは
- 10 アリール基であり、又は
- R_1 と R_2 が一緒になって、場合により R_1 と R_2 とに隣接する窒素原子以外に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を有していてもよく、炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよい 5 乃至 6 員の飽和複素環を形成してもよく、
- 15 R_3 及び R_4 は同一又は異なってもよく、
- 水素原子；
- ハロゲン原子；
- 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；
- 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；又は
- 20 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基及び炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基であり、

R₅は

水素原子；

ハロゲン原子；

水酸基及び炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置

5 換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

炭素数 1 乃至 4 個のハロゲン化低級アルキル基；

ハロゲン原子及び炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基から選ばれる置換
基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；

炭素数 2 乃至 5 個の低級アルカノイル基；

10 ニトロ基；

シアノ基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル
基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基；

15 カルボキシ基；

炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基；

ハロゲン原子及び炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基から選ばれる置換
基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基、炭素数 2 乃
至 5 個の低級アルカノイル基、炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニ
20 ル基、炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基、及び炭素数 3 乃至 7
個のシクロアルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ
基；

5 乃至 6 員の窒素原子含有飽和複素環基；

炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；又は

25 炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキルオキシ基であり、

R₆は

水素原子；

ハロゲン原子；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；

5 シアノ基；

カルボキシ基；

炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基；

炭素数 2 乃至 5 個の低級アルカノイル基；

カルバモイル基；

10 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルチオ基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルフィニル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基；

炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 乃至 2 個の複素原子を有す

15 る 5 乃至 6 員の飽和複素環基；又は

$-OR_{16}$

(ここで R_{16} は

水素原子；

水酸基、炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、シ

20 アノ基、炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基及び炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基；

トリフルオロメチル基；

25 炭素数 2 乃至 4 個の低級アルケニル基；

炭素数 2 乃至 4 個の低級アルキニル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基；

ホスホノ基；

- 5 炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；

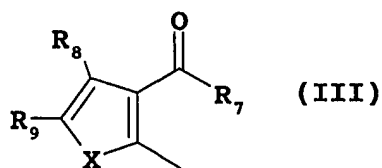
アリール基；若しくは

ベンジル基であり、又は

R_5 と R_{16} が一緒になって、炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基又はオキシ基で置換されていてもよい 5 乃至 6 員の飽和複素環を形成してもよい) である

- 10] ；又は

一般式 (I I I)



[式中、 R_7 は

水酸基；

- 15 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；又は

$-NR_{17}R_{18}$

(ここで R_{17} 及び R_{18} は同一又は異なってもよく、

水素原子；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

- 20 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；若しくは

ベンジル基であり、又は

R_{17} と R_{18} が一緒になって、場合により R_{17} と R_{18} とに隣接する窒素原子以外に窒素原子、酸素原子または硫黄原子を有していてもよい 5 乃至 6 員の飽和複素環を形成してもよい) であり、

R_8 は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基及び炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基であり、

5 R_9 は

水素原子；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

アリール基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホ
10 ニル基；又は

$-COR_{19}$

[ここで R_{19} は

水酸基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

15 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；

炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；

アリール基；又は

$-NR_{20}R_{21}$

(ここで R_{20} 及び R_{21} は同一又は異なってもよく、

20 水素原子；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；

アリール基；若しくは

ベンジル基であり、又は

25 R_{20} と R_{21} が一緒になって、場合により R_{20} と R_{21} とに隣接する窒素原子以外に窒素原子、酸素原子または硫黄原子を有していてもよい 5 乃至 6 員の飽和

複素環を形成してもよい) である] であり、

Xは

—S— ;

—O— ; 又は

5 —NR₂₄—

(ここでR₂₄は

水素原子 ; 又は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基である) である] であり、

R₁₀は

10 水素原子 ;

カルボキシ基及び炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基から選
ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基
であり、

R₁₁は

15 水素原子 ;

ハロゲン原子 ;

水酸基 ;

ニトロ基 ; 又は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基であり、

20 R₁₂は

水素原子 ;

ハロゲン原子 ;

ニトロ基 ;

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基 ;

25 トリフルオロメチル基 ; 又は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基であり、

R_{13} は

$-O R_{22}$

(ここで R_{22} は

水素原子；

- 5 アルカリ金属；又は
ホスホノ基である)；

$-Y R_{23}$

[ここで Y は

$-O-$ ；又は

- 10 $-N R_{25}-$

(ここで R_{25} は

水素原子；又は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基である)であり、

R_{23} は

- 15 アリール基、カルボキシ基及び炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基；又は

カルボキシ基で置換されていてもよいアリール基である]；

- 20 アミノ基；

カルボキシ基；又は

炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基であり、

R_{14} は

水素原子；

- 25 ハロゲン原子；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；

ニトロ基；

トリフルオロメチル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい

- 5 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基及び炭素数 2 乃至 5 個の低級アルカノイル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；アミノスルホニル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基；

炭素数 2 乃至 5 個の低級アルカノイル基；

- 10 カルボキシ基；

炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基；

水酸基及び炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいカルバモイル基；又はシアノ基であり、

- 15 R_{15} は

水素原子；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

ハロゲン原子；

ニトロ基；又は

- 20 水酸基である} で表されるベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

(2) R_{10} が

水素原子であり、

R_{11} が

- 25 水素原子であり、

R_{12} が

ハロゲン原子；又は

ニトロ基であり、

R_{13} が

$-OR_{22}$

5 (ここで R_{22} が

水素原子；又は

アルカリ金属である)；又は

$-YR_{23}$

(ここで Yが

10 $-O-$ であり、

R_{23} が

アリール基、カルボキシ基及び炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基である)であり、

15 R_{14} が

ハロゲン原子；又は

ニトロ基であり、

R_{15} が

水素原子である上記 (1) 記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得
20 る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

(3) R_{13} が

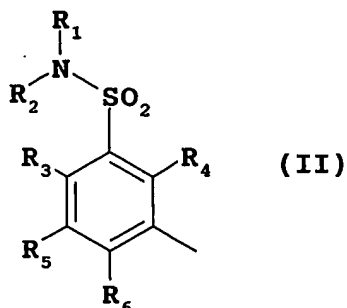
$-OR_{22}$

(ここで R_{22} が

水素原子；又は

25 アルカリ金属である)である上記 (2) 記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

(4) Aが一般式 (I I)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は上記(1)と同じである)である
 上記(1)乃至(3)記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩
 5 又はその水和物若しくは溶媒和物。

(5) R_1 及び R_2 が同一又は異なってもよく、

炭素数1乃至4個の低級アルキル基であり、

R_3 及び R_4 が

水素原子であり、

10 R_5 が

炭素数1乃至4個の低級アルキル基；

炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基；又は

炭素数1乃至4個の低級アルキル基置換されていてもよいアミノ基であり、

R_6 が

15 炭素数1乃至4個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；

炭素数2乃至5個の低級アルコキシカルボニル基又は

$-OR_{16}$

(ここで R_{16} が

炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基及

20 び炭素数2乃至5個の低級アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で

置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキル基；

炭素数 2 乃至 4 個の低級アルケニル基；又は

炭素数 2 乃至 5 個の低級アルキニル基である）である上記（4）記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

5 （6） R_1 及び R_2 がエチル基であり、

R_5 がエチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基又はジメチルアミノ基であり、

R_6 がエトキシカルボニル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロメチルメトキシ基、

10 アリルオキシ基又は 2-プロピニルオキシ基である上記（5）記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

（7） A が 3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル基、2-エトキシ-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル基、3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-プロポキシフェニル基

15 、5-ジエチルスルファモイル-3-イソプロピル-2-プロポキシフェニル基、5-ジエチルスルファモイル-2-プロポキシ-3-プロピルフェニル基、5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3-プロピルフェニル基、3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-（2, 2, 2-トリフ

ルオロエトキシ）フェニル基、2-アリルオキシ-3-エチル-5-ジエチ

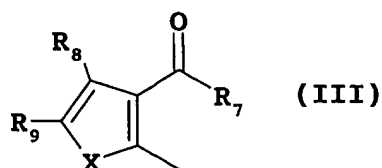
20 ルスルファモイルフェニル基、3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-（2-プロピニルオキシ）フェニル基、5-ジエチルスルファモイル-

2, 3-ジメトキシフェニル基、2-エトキシカルボニル-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル基又は 5-ジエチルスルファモイル-

2-メトキシ-3-ジメチルアミノフェニル基である上記（6）記載のベン

25 ズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

(8) Aが一般式 (III)



(式中、 R_7 、 R_8 、 R_9 及びXは上記(1)と同じである)である上記(1)乃至(3)記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水
5 和物若しくは溶媒和物。

(9) R_7 が

炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基；又は

$-NR_{17}R_{18}$

(ここで R_{17} 及び R_{18} が同一又は異なってもよく、

10 水素原子；又は炭素数1乃至4個の低級アルキル基である)であり、

R_8 が

炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個の低級アルキル基であり、

R_9 が

15 炭素数1乃至4個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基；又は

$-COR_{19}$

[ここで R_{19} が

炭素数1乃至4個の低級アルキル基；

20 炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基；

炭素数3乃至7個のシクロアルキル基；又は

$-NR_{20}R_{21}$

(ここで R_{20} 及び R_{21} が同一又は異なってもよく、

水素原子；又は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基である。) である] であり、

X が

—S—である上記 (8) 記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

- 5 (10) R_7 がメトキシ基又はエトキシ基であり、
 R_8 がメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基又はメトキシメチル基であり、

- R_9 がジエチルアミノスルホニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はシクロプロパンカルボニル基である上記 (9) 記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

- (11) A が 3, 5-ジエトキシカルボニル-4-メチル-2-チエニル基、3, 5-ジエトキシカルボニル-4-プロピル-2-チエニル基、3, 5-ジエトキシカルボニル-4-(メトキシメチル)-2-チエニル基、4-エチル-3, 5-ジメトキシカルボニル-2-チエニル基、3-エトキシカルボニル-4-エチル-5-メトキシカルボニル-2-チエニル基、5-エトキシカルボニル-4-エチル-3-メトキシカルボニル-2-チエニル基、5-シクロプロパンカルボニル-3-エトキシカルボニル-4-エチル-2-チエニル基、3, 5-ジエトキシカルボニル-4-エチル-2-チエニル基又は 3-エトキシカルボニル-4-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-チエニル基である上記 (10) 記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

- (12) 3, 5-ジクロロ-N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド；
3, 5-ジクロロ-N-(2-エトキシ-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド；
25 3, 5-ジクロロ-N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-

- プロポキシフェニル) - 4 - ヒドロキシベンズアミド ;
- 3, 5 - ジクロロ - N - (5 - ジエチルスルファモイル - 3 - イソプロピル - 2 - プロポキシフェニル) - 4 - ヒドロキシベンズアミド ;
- 3, 5 - ジクロロ - N - (5 - ジエチルスルファモイル - 2 - プロポキシ -
- 5 3 - プロピルフェニル) - 4 - ヒドロキシベンズアミド ;
- 3, 5 - ジクロロ - N - (5 - ジエチルスルファモイル - 2 - メトキシ - 3 - プロピルフェニル) - 4 - ヒドロキシベンズアミド ;
- ナトリウム 2, 6 - ジクロロ - 4 - [N - (3 - エチル - 5 - ジエチルスルファモイル - 2 - メトキシフェニル) カルバモイル] フェノキシド ;
- 10 カリウム 2, 6 - ジクロロ - 4 - [N - (3 - エチル - 5 - ジエチルスルファモイル - 2 - メトキシフェニル) カルバモイル] フェノキシド ;
- ナトリウム 2, 6 - ジクロロ - 4 - [N - (3 - エチル - 5 - ジエチルスルファモイル - 2 - プロポキシフェニル) カルバモイル] フェノキシド ;
- リン酸 2, 6 - ジクロロ - 4 - [N - (3 - エチル - 5 - ジエチルスルファモイル - 2 - メトキシフェニル) カルバモイル] フェニル ;
- 15 ナトリウム 2, 6 - ジクロロ - 4 - [N - (3 - エチル - 5 - ジエチルスルファモイル - 2 - メトキシフェニル) カルバモイル] フェノキシド ;
- カリウム 2, 6 - ジクロロ - 4 - [N - (3 - エチル - 5 - ジエチルスルファモイル - 2 - メトキシフェニル) カルバモイル] フェノキシド ;
- 20 ナトリウム 2, 6 - ジクロロ - 4 - [N - (3 - エチル - 5 - ジエチルスルファモイル - 2 - プロポキシフェニル) カルバモイル] フェノキシド ;
- リン酸 2, 6 - ジクロロ - 4 - [N - (3 - エチル - 5 - ジエチルスルファモイル - 2 - メトキシフェニル) カルバモイル] フェニル ;
- 3, 5 - ジクロロ - N - [3 - エチル - 5 - ジエチルスルファモイル - 2 -
- 25 (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 4 - ヒドロキシベンズアミド ;

- 3, 5-ジクロロ-N-(2-アリルオキシ-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;
- 3, 5-ジクロロ-N-[3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-(2-プロピニルオキシ)フェニル]-4-ヒドロキシベンズアミド;
- 5 3, 5-ジクロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2, 3-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;
- 3, 5-ジクロロ-N-(2-エトキシカルボニル-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;
- 3-クロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2, 3-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド;
- 10 5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジニトロベンゾイルアミノ)-3-メチルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル;
- 5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-エチルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル;
- 15 5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-プロピルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル;
- 5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-(メトキシメチル)チオフェン-2, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル;
- 5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-エチルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸ジメチルエステル;
- 20 5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-エチルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸 4-エチルエステル 2-メチルエステル;
- 5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-エチルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル 4-メチルエステル;
- 25

2- (3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-5-シクロ
プロパンカルボニル-4-エチルチオフエン-3-カルボン酸エチルエス
テル;

- 3-エチル-5- (4-ヒドロキシ-3, 5-ジニトロベンゾイルアミノ)
5 チオフエン-2, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル;

2- (3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-5-ジエチ
ルスルファモイル-4-エチルチオフエン-3-カルボン酸エチルエス
テル;

- ナトリウム 2, 6-ジクロロ-4- [N- [3, 5-ビス (エトキシカル
10 ボニル)-4-エチル-2-チエニル] カルバモイル] フェノキシド; 及び
3, 5-ジクロロ-N- (5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3
-ジメチルアミノフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミドからなる群より
選ばれる上記 (1) 記載の化合物、その医薬上許容し得る塩又はその水和物
若しくは溶媒和物。

- 15 (13) 上記 (1) 乃至 (12) 記載の化合物、その医薬上許容し得る塩
又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる副腎皮質刺激ホル
モン放出因子 (CRF) 受容体拮抗薬。

- (14) 上記 (1) 乃至 (12) 記載の化合物、その医薬上許容し得る塩
又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる CRF により誘発
20 又は促進される疾患の治療剤。

(15) 上記 (1) 乃至 (12) 記載の化合物、その医薬上許容し得る塩
又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる医薬組成物。

- ここで、「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」とは、直鎖であっても分
25 枝状であってもよい炭素原子数 1 乃至 4 個のアルキル基を意味し、具体的
にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチ

ル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等である。

「炭素数1乃至6個のアルキル基」とは、直鎖であっても分枝状であってもよい炭素原子数1乃至6個のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-
5 ーブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、ヘキシル基等である。

「炭素数2乃至4個の低級アルケニル基」とは、直鎖であっても分枝状であってもよい炭素原子数2乃至4個のアルケニル基を意味し、具体的にはビ
10 ニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1, 3-ブタジエニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-エチルビニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基等である。

15 「炭素数2乃至4個の低級アルキニル基」とは、直鎖であっても分枝状であってもよい炭素原子数2乃至4個のアルキニル基を意味し、具体的にはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基等である。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子で
20 ある。

「炭素数1乃至4個のハロゲン化低級アルキル基」とは、前述の炭素数1乃至4個の低級アルキル基に1乃至3個の同一又は異なったハロゲン原子が置換したものを意味し、具体的にはフルオロメチル基、クロロメチル基、
25 プロモメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロエチル基、クロロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、ペンタクロロエチル基、プロモプロ

ピル基、ジクロロプロピル基、トリフルオロブチル基等である。

「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基」とは、前述の炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基を有するアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等である。

「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルチオ基」とは、前述の炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基等である。

「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルフィニル基」とは、前述の炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基を有するアルキルスルフィニル基を意味し、具体的にはメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基等である。

「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基」とは、前述の炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等である。

「炭素数 2 乃至 5 個の直鎖又は分枝状の低級アルカノイル基」とは、前述の炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基を有するアルカノイル基を意味し、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等である。

「炭素数 2 乃至 5 個の直鎖又は分枝状の低級アルコキシカルボニル基」と

は、前述の炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基を有するアルコキシカルボ
ニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基
、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボ
ニル基、イソブトキシカルボニル基、s e c -ブトキシカルボニル基、t e
5 r t -ブトキシカルボニル基等である。

「炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基」とは、炭素原子数 3 乃至 7 個の
シクロアルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基
、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等である。

「炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキルオキシ基」とは、前述の炭素数 3 乃
10 至 7 個のシクロアルキル基を有するシクロアルキルオキシ基を意味し、具体
的にはシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオ
キシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基等である。

「アリール基」とは、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等である。

「5 乃至 6 員の飽和複素環」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から
15 選ばれる 1 乃至 2 個の複素原子を有する 5 乃至 6 員の飽和複素環を意味し、
具体的にはピロリジン環、テトラヒドロフラン環、イミダゾリジン環、モル
ホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、テトラヒドロピラン環等である。

「5 乃至 6 員の窒素原子含有飽和複素環基」とは、窒素原子を含有し、場
合により酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい 5 乃至 6 員の飽和複素
20 環基を意味し、具体的にはピロリジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリ
ノ基、ピペリジニル基、ピペラジニル基等である。

「アルカリ金属」とは、リチウム、ナトリウム、カリウム等である。

以下、より具体的に述べるが、必ずしも下記に限定されるものではない。

R_1 、 R_2 における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ま
25 しくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基であり
、特に好ましいのはメチル基、エチル基である。

R_1 、 R_2 における低級アルキル基の置換基である「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基」としては、好ましいのはメトキシ基である。

R_1 、 R_2 における低級アルキル基の置換基である「炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基」としては、好ましいのはシクロプロピル基である。

- 5 R_1 、 R_2 における低級アルキル基の置換基である「アリール基」としては、好ましいのはフェニル基である。

R_1 、 R_2 における低級アルキル基の「置換されていてもよい」としては、好ましくは 1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいことであり、特に好ましくは 1 個の置換基で置換されていてもよいことである。

- 10 R_1 、 R_2 における「置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-メトキシエチル基、シクロプロピルメチル基、ベンジル基である。

- 15 R_1 、 R_2 における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基である。

R_1 、 R_2 における「炭素数 1 乃至 4 個のハロゲン化低級アルキル基」としては、好ましくはフルオロエチル基、トリフルオロエチル基である。

R_1 、 R_2 における「炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基」としては、好ましくはシクロプロピル基である。

- 20 R_1 、 R_2 における「アリール基」としては、好ましくはフェニル基である。

R_1 、 R_2 における R_1 と R_2 が一緒になって、形成される「5 乃至 6 員の飽和複素環」としては、好ましくはピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環であり、特に好ましくはピロリジン環、ピペラジン環である。

- 25 R_1 、 R_2 における R_1 と R_2 が一緒になって、形成される 5 乃至 6 員の飽和複素環の置換基である「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ま

しくはメチル基である。

R_1 、 R_2 における R_1 と R_2 が一緒になって、形成される5乃至6員の飽和複素環の「置換されていてもよい」としては、好ましくは1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことであり、特に好ましくは1個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_1 、 R_2 としては、好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-メトキシエチル基、シクロプロピルメチル基、ベンジル基、メトキシ基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、シクロプロピル基、フェニル基、又は R_1 と R_2 が一緒になってピロリジン環、4-メチルピペラジン環であり、特に好ましくはエチル基である。

R_3 、 R_4 における「ハロゲン原子」としては、好ましくはフッ素原子である。

R_3 、 R_4 における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、メチル基である。

R_3 、 R_4 における「炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基、プロポキシ基である

R_3 、 R_4 におけるアミノ基の置換基である「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基である。

R_3 、 R_4 におけるアミノ基の置換基である「炭素数1乃至4個の低級アルキルスルホニル基」としては、好ましくはメチルスルホニル基である。

R_3 、 R_4 におけるアミノ基の「置換されていてもよい」としては、1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_3 、 R_4 における「置換されていてもよいアミノ基」としては、好ましくはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基である。

R_3 、 R_4 としては、好ましくは水素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、プロポキシ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基であり、特に好ましくは水素原子である。

5 R_5 における「ハロゲン原子」としては、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

R_5 における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基であり、特に好ましくはエチル基である。

10 R_5 における低級アルキル基の置換基である「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基である。

R_5 における低級アルキル基の「置換されていてもよい」としては、好ましくは 1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいことであり、特に好ましくは 1 個の置換基で置換されていてもよいことである。

15 R_5 における「置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、2-メトキシエチル基であり、特に好ましくはエチル基である。

R_5 における「炭素数 1 乃至 4 個のハロゲン化低級アルキル基」としては、好ましくはトリフルオロメチル基である。

20 R_5 における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基である。

R_5 における低級アルコキシ基の置換基である「ハロゲン原子」としては、好ましくはフッ素原子である。

25 R_5 における低級アルコキシ基の置換基である「炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基」としては、好ましくはシクロプロピル基である。

R_5 における低級アルキル基の「置換されていてもよい」としては、好まし

くは1乃至3個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_5 における「置換されていてもよい炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、シクロプロピルメトキシ基、トリフルオロエトキシ基であり、特に好ましくはメトキシ基である。

- 5 R_5 における「炭素数2乃至5個の低級アルカノイル基」としては、好ましくはアセチル基である。

R_5 におけるカルバモイル基の置換基である「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基である。

- 10 R_5 におけるカルバモイル基の「置換されていてもよい」としては、1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_5 における「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、好ましくはカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基ある。

R_5 における「炭素数1乃至4個の低級アルキルスルホニル基」としては、好ましくはメチルスルホニル基である。

- 15 R_5 における「炭素数2乃至5個の低級アルコキシカルボニル基」としては、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

R_5 におけるアミノ基の置換基である低級アルキル基の置換基である「ハロゲン原子」としては、好ましくはフッ素原子である。

- 20 R_5 におけるアミノ基の置換基である低級アルキル基の置換基である「炭素数3乃至7個のシクロアルキル基」としては、好ましくはシクロプロピル基である。

R_5 におけるアミノ基の置換基である「置換されていてもよい炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、フルオロエチル基、シクロプロピルメチル基である。

- 25 R_5 におけるアミノ基の置換基である「炭素数2乃至5個の低級アルカノイル基」としては、好ましくはアセチル基である。

R_5 におけるアミノ基の置換基である「炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基」としては、好ましくはメトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基である。

5 R_5 におけるアミノ基の置換基である「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基」としては、好ましくはメチルスルホニル基である。

R_5 におけるアミノ基の置換基である「炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基」としては、好ましくはシクロプロピル基である。

R_5 におけるアミノ基の「置換されていてもよい」としては、1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいことである。

10 R_5 における「置換されていてもよいアミノ基」としては、好ましくはアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノ基、N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルアミノ基、アセチルアミノ基、N-アセチル-N-
15 -メチルアミノ基、N-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、N-(メトキシカルボニル)アミノ基、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ基、N-(メチルスルホニル)アミノ基であり、特に好ましくはジメチルアミノ基である。

20 R_5 における「5 乃至 6 員の窒素原子含有飽和複素環基」としては、好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基である。

R_5 における「炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基」としては、好ましくはシクロプロピル基、シクロペンチル基である。

R_5 における「炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキルオキシ基」としては、好ましくはシクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基である。

25 R_5 としては、好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、2-ヒドロキシエチル基

- 、2-メトキシエチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、シクロプロピルメトキシ基、アセチル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルスルホニル基、カルボキシ基、
- 5、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノ基、N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルアミノ基、アセチルアミノ基、N-アセチル-N-メチルアミノ基、
- 10 N-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、N-(メトキシカルボニル)アミノ基、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ基、N-(メチルスルホニル)アミノ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基であり、特に好ましくはエチル基、プロピル基、イソプロピル基、
- 15 メトキシ基、ジメチルアミノ基である。

R_6 における「ハロゲン原子」としては、好ましくは塩素原子、臭素原子である。

R_6 における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基である。

- 20 R_6 におけるアミノ基の置換基である「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基である。

R_6 におけるアミノ基の「置換されていてもよい」としては、1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことである。

- 25 R_6 における「置換されていてもよいアミノ基」としては、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基である。

R₆における「炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基」としては、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基である。

5 R₆における「炭素数 2 乃至 5 個の低級アルカノイル基」としては、好ましくはアセチル基である。

R₆における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルチオ基」としては、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基である。

R₆における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルフィニル基」としては、好ましくはメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基である。

10 R₆における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基」としては、好ましくはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基である。

R₆における「炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基」としては、好ましくはシクロプロピル基、シクロペンチル基である。

15 R₆における「5 乃至 6 員の飽和複素環基」としては、好ましくはピペラジニル基である。

R₁₆における「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、1-エチルプロピル基であり、特に好ましくはメチル基である。

20 R₁₆におけるアルキル基の置換基である「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基である。

R₁₆におけるアルキル基の置換基であるアミノ基の置換基である「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基である。

R₁₆におけるアルキル基の置換基であるアミノ基の「置換されていてもよい」としては、1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいことである。

25 R₁₆におけるアルキル基の置換基である「置換されていてもよいアミノ基」としては、好ましくはジメチルアミノ基である。

R_{16} におけるアルキル基の置換基である「炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基」としては、好ましくはメトキシカルボニル基である。

R_{16} におけるアルキル基の置換基である「炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基」としては、好ましくはシクロプロピル基である。

- 5 R_{16} におけるアルキル基の「置換されていてもよい」としては、好ましくは 1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいことであり、特に好ましくは 1 個の置換基で置換されていてもよいことである。

- R_{16} における「置換されていてもよい炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、1-エチルプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、シアノメチル基、3-(ジメチルアミノ)プロピル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、シクロプロピルメチル基である。
- 10

- R_{16} における「炭素数 2 乃至 4 個の低級アルケニル基」としては、好ましくはアリル基、2-メチル-2-プロペニル基である。
- 15

R_{16} における「炭素数 2 乃至 4 個の低級アルキニル基」としては、好ましくは2-プロピニル基、2-ブチニル基である。

R_{16} におけるカルバモイル基の置換基である「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基である。

- 20 R_{16} におけるカルバモイル基の「置換されていてもよい」としては、1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_{16} における「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、好ましくはジメチルカルバモイル基である。

- R_{16} における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基」としては、好ましくはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基である。
- 25

R_{16} における「炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基」としては、好まし

くはシクロプロピル基、シクロペンチル基である。

R_{16} における「アリール基」としては、好ましくはフェニル基である。

R_6 としては、好ましくは水素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、シアノ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、アセチル基、カルバモイル基、メチルチオ基、エチルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、ピペラジニル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、1-エチルプロピルオキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、メトキシメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、シアノメトキシ基、3-(ジメチルアミノ)プロポキシ基、カルボキシメトキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、シクロプロピルメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、アリルオキシ基、2-メチルアリルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、ジメチルカルバモイルオキシ基、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、ホスホノオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基であり、特に好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、アリルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、エトキシカルボニル基である。

R_5 、 R_{16} における R_5 と R_{16} が一緒になって、形成される「5乃至6員の飽和複素環」としては、好ましくはテトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環である。

25 R_5 、 R_{16} における R_5 と R_{16} が一緒になって、形成される5乃至6員の飽和複素環の置換基である「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好

ましくはメチル基である。

R_5 、 R_{16} における R_5 と R_{16} が一緒になって、形成される5乃至6員の飽和複素環の「置換されていてもよい」としては、好ましくは1乃至3個の置換基で置換されていてもよいことであり、特に好ましくは1乃至2個の置換基
5 5で置換されていてもよいことである。

R_5 、 R_{16} における R_5 と R_{16} が一緒になって、形成される「置換されていてもよい5乃至6員の飽和複素環」としては、好ましくはテトラヒドロフラン環、モルホリン環、3, 3-ジメチルテトラヒドロフラン環、2, 2-ジメチルテトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、2, 2-ジメチルテトラヒドロピラン環、4-メチルモルホリン環、4-メチル-3-オキソモルホリン環である。
10

R_7 における「炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、tert-ブトキシ基であり、好ましくはメトキシ基、エトキシ基である。

15 R_{17} 、 R_{18} における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基であり、好ましくはメチル基、エチル基である。

R_{17} 、 R_{18} における「炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基である。

20 R_{17} 、 R_{18} における R_{17} と R_{18} が一緒になって、形成される「5乃至6員の飽和複素環」としては、好ましくはピロリジン環である。

R_7 としては、好ましくは水酸基、メトキシ基、エトキシ基、tert-ブトキシ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-メチル-N-メトキシアミノ基、ベンジルアミノ基、1-ピロリジニル基であり、特に好ましくはメトキシ基、エト
25 キシ基である。

R_8 における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基である。

5 R_8 における低級アルキル基の置換基である「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基である。

R_8 における低級アルキル基の置換基であるアミノ基の置換基である「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基である。

10 R_8 における低級アルキル基の置換基であるアミノ基の「置換されていてもよい」としては、1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_8 における低級アルキル基の置換基である「置換されていてもよいアミノ基」としては、好ましくはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基である。

15 R_8 における低級アルキル基の「置換されていてもよい」としては、好ましくは 1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいことであり、特に好ましくは 1 個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_8 としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、メトキシメチル基、ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、メトキシメチル基である。

20 R_9 における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基であり、好ましくはプロピル基である。

R_9 における「アリール基」としては、好ましくはフェニル基である。

25 R_9 におけるアミノスルホニル基の置換基である「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはエチル基である。

R_9 におけるアミノスルホニル基の「置換されていてもよい」としては、1

乃至2個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_9 における「置換されていてもよいアミノスルホニル基」としては、好ましくはジエチルアミノスルホニル基である。

R_{19} における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基である。

R_{19} における「炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基であり、特に好ましくはメトキシ基、エトキシ基である。

R_{19} における「炭素数3乃至7個のシクロアルキル基」としては、好ましくはシクロプロピル基、シクロペンチル基であり、特に好ましくはシクロプロピル基である。

R_{19} における「アリール基」としては、好ましくはフェニル基である。

R_{20} 、 R_{21} における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基であり、特に好ましくはエチル基である。

R_{20} 、 R_{21} における「炭素数3乃至7個のシクロアルキル基」としては、好ましくはシクロヘキシル基である。

R_{20} 、 R_{21} における「アリール基」としては、好ましくはフェニル基である。

R_{20} 、 R_{21} における R_{20} と R_{21} が一緒になって、形成される「5乃至6員の飽和複素環」としては、好ましくはピロリジン環である。

R_9 としては、好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、フェニル基、ジエチルアミノスルホニル基、カルボキシ基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、シクロプロパンカルボニル基、シ

クロペンタンカルボニル基、ベンゾイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、ベンジルカルバモイル基、1-ピロリジニルカルバモイル基であり、
5 特に好ましくはジエチルアミノスルホニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、シクロプロパンカルボニル基である。

R_{10} における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基である。

R_{10} における低級アルキル基の置換基である「炭素数2乃至5個の低級アルコキシカルボニル基」としては、好ましくはメトキシカルボニル基である。
10

R_{10} における低級アルキル基の「置換されていてもよい」としては、好ましくは1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことであり、特に好ましくは1個の置換基で置換されていてもよいことである。

15 R_{10} における「置換されていてもよい炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、メトキシカルボニルメチル基である。

R_{10} としては、好ましくは水素原子、メチル基、メトキシカルボニルメチル基であり、特に好ましくは水素原子である。

R_{11} における「ハロゲン原子」としては、好ましくはフッ素原子である。

20 R_{11} における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基である。

R_{11} としては、好ましくは水素原子、フッ素原子、ニトロ基、メチル基であり、特に好ましくは水素原子である。

R_{12} における「ハロゲン原子」としては、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子であり、特に好ましくは塩素原子である。
25

R_{12} における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくは

はメチル基である。

R_{12} における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基である。

- 5 R_{12} としては、好ましくは水素原子、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ニトロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基であり、特に好ましくは塩素原子、ニトロ基である。

R_{13} における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシカルボニル基」としては、好ましくはメトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基であり、特に好ましくはメトキシカルボニル基である。

- 10 R_{22} における「アルカリ金属」としては、好ましくはナトリウム、カリウムである。

R_{22} としては、好ましくは水素原子、ナトリウム、カリウムである。

R_{23} における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソブチル基である。

- 15 R_{23} における低級アルキル基の置換基である「アリール基」としては、好ましくはフェニル基である。

R_{23} における低級アルキル基の置換基である「炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基」としては、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

- 20 R_{23} における低級アルキル基の「置換されていてもよい」としては、好ましくは 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいことであり、特に好ましくは 1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいことである。

- 25 R_{23} における「置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ましくはベンジル基、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基、1-カルボキシエチル基、1-(エトキシカルボニル)エチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、1-カルボキシプロピル基、1-

(メトキシカルボニル) プロピル基、1-カルボキシ-2-メチルプロピル基、1-(エトキシカルボニル)-2-メチルプロピル基、(カルボキシ)(フェニル)メチル基、(メトキシカルボニル)(フェニル)メチル基、1-カルボキシ-2-フェニルエチル基、1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチル基である。

R_{23} における「炭素数1乃至4個の低級アルキルスルホニル基」としては、好ましくはメチルスルホニル基である。

R_{23} における「アリール基」としては、好ましくはフェニル基である。

R_{23} におけるアリール基の「置換されていてもよい」としては、好ましくは1乃至2個の置換基で置換されていてもよいことであり、特に好ましくは1個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_{23} における「置換されていてもよいアリール基」としては、好ましくは4-カルボキシフェニル基である。

R_{25} における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基である。

R_{25} としては、好ましくは水素原子である。

R_{23} としては、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、ベンジル基、カルボキシメチル基、エトキシカルボニルメチル基、1-カルボキシエチル基、1-(エトキシカルボニル)エチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシプロピル基、1-(メトキシカルボニル)プロピル基、1-カルボキシ-2-メチルプロピル基、1-(エトキシカルボニル)-2-メチルプロピル基、(カルボキシ)(フェニル)メチル基、(メトキシカルボニル)(フェニル)メチル基、1-カルボキシ-2-フェニルエチル基、1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチル基、4-カルボキシフェニル基、メチルスルホニル基である。

R_{13} としては、好ましくは水酸基、ナトリウムオキシ基、カリウムオキシ

基、ホスホノオキシ基、ペンジルオキシ基、カルボキシメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、1-カルボキシエトキシ基、1-(エトキシカルボニル)エトキシ基、2-カルボキシエトキシ基、2-カルボキシエチルアミノ基、1-カルボキシプロポキシ基、1-(メトキシカルボニル)プロポキシ基、1-カルボキシ-2-メチルプロポキシ基、1-(エトキシカルボニル)-2-メチルプロポキシ基、(カルボキシ)(フェニル)メトキシ基、(メトキシカルボニル)(フェニル)メトキシ基、1-カルボキシ-2-フェニルエトキシ基、1-メトキシカルボニル-2-フェニルエトキシ基、4-カルボキシフェノキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、メトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基であり、特に好ましくは水酸基、ナトリウムオキシ基、カリウムオキシ基である。

R_{14} における「ハロゲン原子」としては、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子であり、特に好ましくは塩素原子である。

15 R_{14} における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基である。

R_{14} における「炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基である。

20 R_{14} におけるアミノ基の置換基である「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基である。

R_{14} におけるアミノ基の置換基である低級アルキルスルホニル基の置換基である「ハロゲン原子」としては、好ましくはフッ素原子である。

25 R_{14} におけるアミノ基の置換基である低級アルキルスルホニル基の「置換基されていてもよい」としては、1乃至3個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_{14} におけるアミノ基の置換基である「置換されていてもよい低級アルキ

ルスルホニル基」としては、好ましくはメチルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基である。

R_{14} におけるアミノ基の置換基である「炭素数 2 乃至 5 個の低級アルカノイル基」としては、好ましくはアセチル基である。

- 5 R_{14} におけるアミノ基の「置換されていてもよい」としては、1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_{14} における「置換されていてもよいアミノ基」としては、好ましくはジメチルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、トリフルオロメチルスルホニルアミノ基、アセチルアミノ基である。

- 10 R_{14} における「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基」としては、好ましくはメチルスルホニル基である。

R_{14} における「炭素数 2 乃至 5 個の低級アルカノイル基」としては、好ましくはアセチル基である。

- 15 R_{14} における「炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基」としては、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基である。

R_{14} におけるカルバモイル基の置換基である「炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基である。

- 20 R_{14} におけるカルバモイル基の「置換されていてもよい」としては、好ましくは 1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいことである。

R_{14} における「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、好ましくはカルバモイル基、ヒドロキシカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基である。

- 25 R_{14} としては、好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ジメ

チルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、トリフルオロメチルスルホニルアミノ基、アセチルアミノ基、アミノスルホニル基、メチルスルホニル基、アセチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ヒドロキシカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、シアノ基であり、特に好ましくは塩素原子、ニトロ基である。

R₁₅における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基である。

10 R₁₅における「ハロゲン原子」としては、好ましくはフッ素原子、塩素原子であり、特に好ましくはフッ素原子である。

R₁₅としては、好ましくは水素原子、メチル基、フッ素原子、塩素原子、ニトロ基、水酸基であり、特に好ましくは水素原子である。

15 R₂₄における「炭素数1乃至4個の低級アルキル基」としては、好ましくはメチル基である。

更に具体的に述べるならば、前述の一般式(I)において最も好ましい組み合わせは、Aが前述の一般式(II)で示される基で、R₁及びR₂がエチル基であり、R₃、R₄、R₁₀、R₁₁及びR₁₅が水素原子であり、R₅がメトキシ基又はジメチルアミノ基であり、R₆がメトキシ基であり、R₁₂が塩素原子で
20 あり、R₁₃が水酸基であり、R₁₄が塩素原子又はニトロ基である場合である。

「医薬上許容し得る塩」とは、前述の一般式(I)で示される化合物と無毒性の塩を形成するものであれば如何なるものであってもよいが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、
25 マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、メチルマレイン酸塩、フマル

酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等のアミノ酸塩等を挙げることができる。また、場合によっては水和物、またはアルコール等との溶媒和物であってもよい。

本発明化合物は、優れたCRF受容体拮抗作用を有し、従ってCRFの誘発又は促進される疾患の予防又は治療薬として期待される。

一般式(I)で示される本発明化合物、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテートゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口又は非経口的に投与することができる。

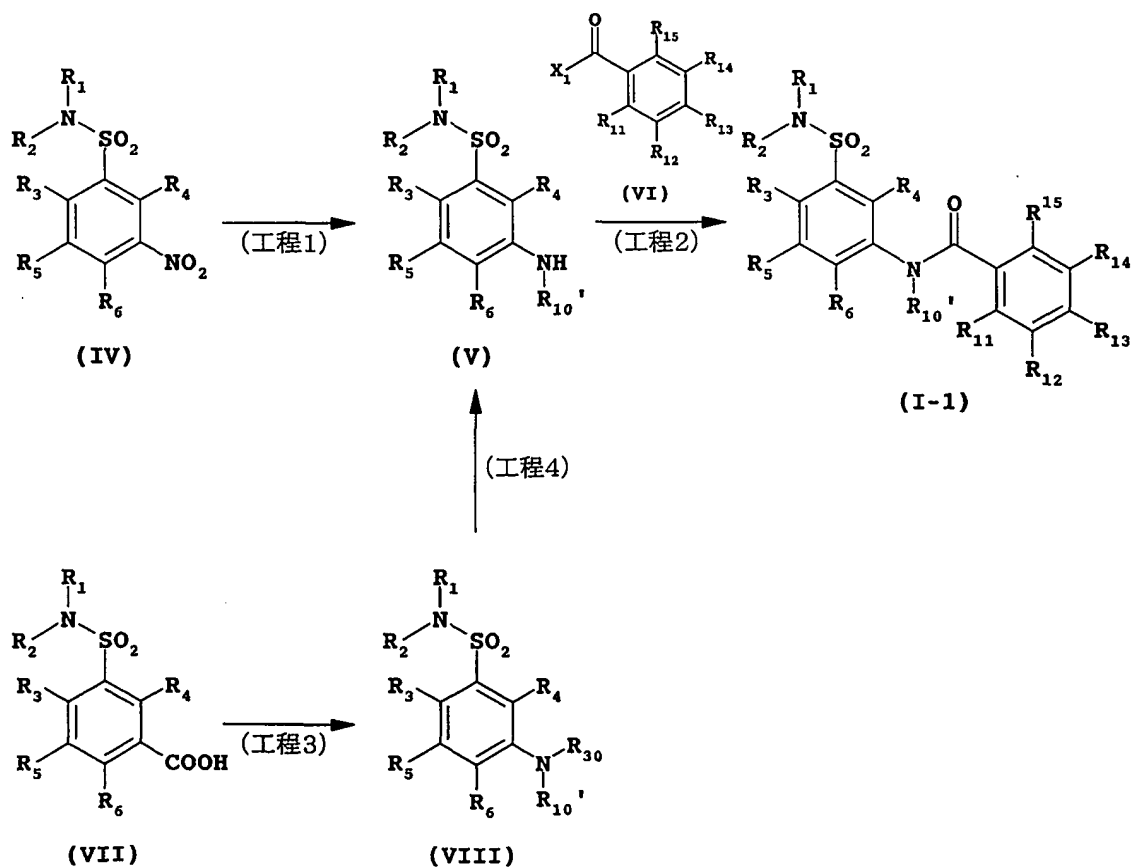
また、本発明化合物は人用医薬としての使用は勿論、動物用医薬としても

使用可能である。

投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日あたり化合物(I)を1~1000mg、特に50mg~800mgを投与するの
5 するのが好ましい。

本発明の化合物は例えば下記の方法によって製造することができるが、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではないことは勿論であり、公知の技術を用いることにより、合成することが可能である。

例えば、一般式(I)におけるAが一般式(II)である場合には、次の
10 ような方法で合成することができる。なお、下記製造方法はR₁₀が特に水素原子の場合に有効である。



(工程 1)

化合物 (V) (式中、 R_{10}' は水素原子であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は前述の通りである) は、化合物 (IV) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は前述の通りである) をメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、パラジウム黒、水酸化パラジウム等の金属触媒存在下、水素ガスにて接触還元するか、又は化合物 (IV) を塩化スズ、亜鉛、鉄、亜二チオン酸ナトリウム、硫化ナトリウム、二硫化ナトリウム等の還元剤存在下、必要に応じて塩化アンモニウム、塩酸等にて、酢酸エチル、酢酸、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

15 (工程 2)

化合物 (I-1) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び R_{15} は前述の通りである) は、化合物 (V) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_{10}' は前述の通りである) 及び化合物 (VI) (式中、 X_1 はハロゲン原子であり、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び R_{15} は前述の通りである) をトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン等の塩基存在下又は非存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル等の有機溶媒若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

ここで上記化合物 (V) は、以下に示すように化合物 (VII) から合成

してもよい。

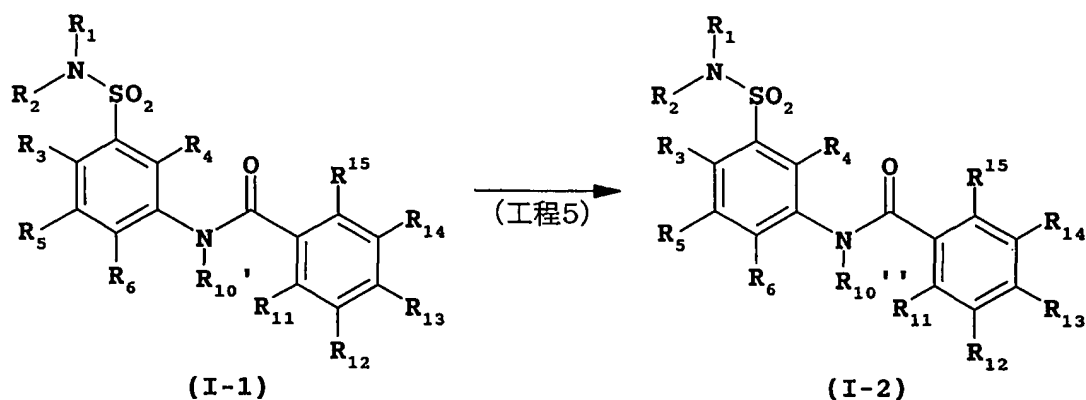
(工程 3)

化合物 (V I I I) (式中、 R_{30} は *tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアミノ保護基であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_{10}' は前述の通りである)は、化合物 (V I I) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は前述の通りである)をジフェニルホスホリルアジド (DPPA)等及び *tert*-ブトキシアルコール又はベンジルアルコール等のアルコールの存在下、トリエチルアミン等の塩基にて、トルエン、ベンゼン、ジオキサン等の有機溶媒若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、加温下で反応させることにより合成することができる。

(工程 4)

化合物 (V) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_{10}' は前述の通りである)は、化合物 (V I I I) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10}' 及び R_{30} は前述の通りである)を塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸存在下、ジオキサン、エーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又は化合物 (V I I I)をメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、パラジウム黒、水酸化パラジウム等の金属触媒存在下、水素ガスにて接触還元することにより合成することにより合成することができる。

また、一般式 (I)における R_{10} が水素原子以外の場合は、上記工程 2で合成された化合物 (I-1)を下記工程で処理することによっても合成することができる。

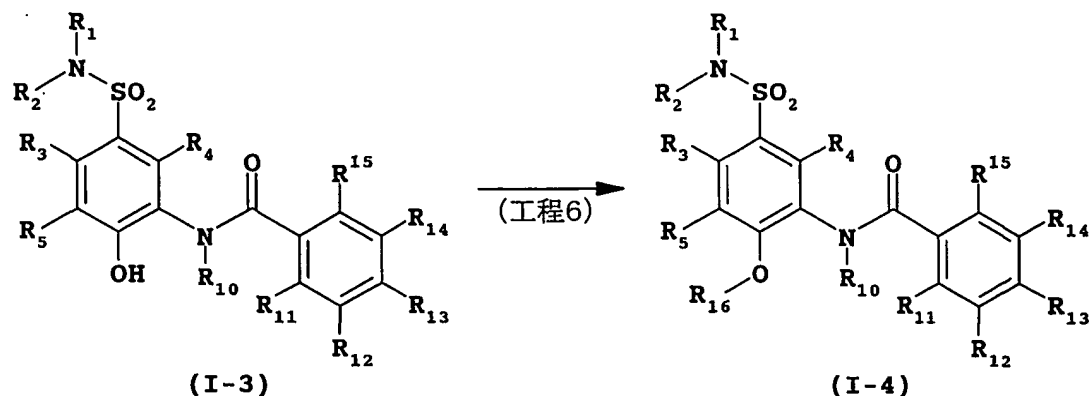


(工程5)

化合物 (I-2) (式中、 R_{10}' はカルボキシ基及び炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されているもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び R_{15} は前述の通りである) は、化合物 (I-1) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び R_{15} は前述の通りである) 及び X_2-R_{10}' (式中、 X_2 はハロゲン原子であり、 R_{10}' は前述の通りである) を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、ジメチルホルムアミド、アセトン、トルエン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させることにより合成することができる。

更に、一般式 (I) において定義される化合物は、上記工程 2 又は工程 5 によりそれぞれ対応する化合物を合成後、下記工程で処理することによっても合成することができる。

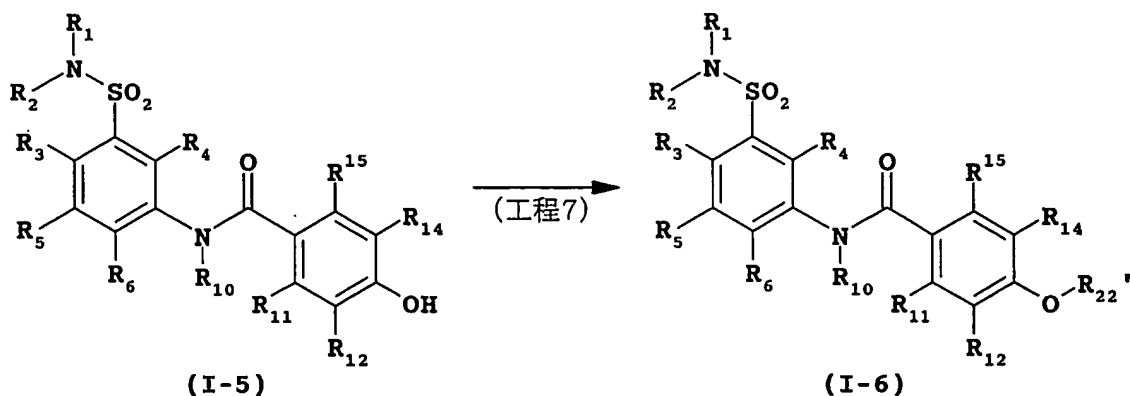
即ち、一般式 (I) における R_6 が $-OR_{16}$ 等の場合には、例えば上記工程 2 により R_6 が水酸基である対応する化合物 (I-3) を合成した後、下記工程で処理することにより合成することができる。



(工程 6)

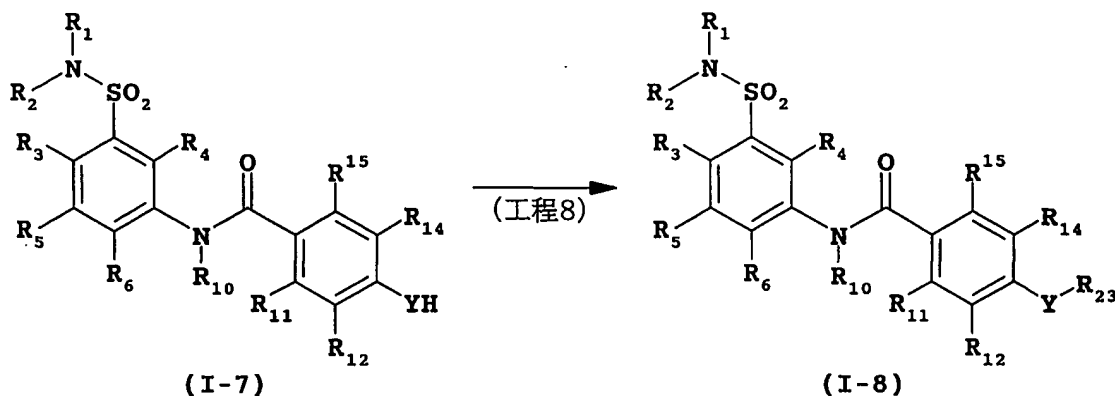
化合物 (I-4) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は前述の通りである) は、化合物 (I-3) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び R_{15} は前述の通りである) 及び X_2-R_{16} (式中、 R_{16} 及び X_2 は前述の通りである) 又はトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル等を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、ジメチルホルムアミド、アセトン、トルエン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させることにより合成することができる。

一般式 (I) における R_{22} がアルカリ金属又はホスホノ基の場合、又は R_{13} が $-Y-R_{23}$ の場合には、それぞれ対応する R_{13} が水酸基又はアミノ基である化合物 (I-5) 又は化合物 (I-7) を上記工程 2 により合成した後、下記工程で処理することにより合成することができる。即ち、 R_{22} がアルカリ金属又はホスホノ基である場合には下記工程 7 により、また R_{13} が $-Y-R_{23}$ である場合には下記工程 8 によりそれぞれ合成することができる。



(工程 7)

化合物 (I-6) (式中、 R_{22}' はアルカリ金属、ホスホノ基であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 及び R_{15} は前述の通りである) は、化合物 (I-5) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 及び R_{15} は前述の通りである) を炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の存在下、テトラヒドロフラン、エーテル、トルエン、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール等の有機溶媒若しくは水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又は化合物 (I-5) 及びテトラベンジルピロホスフェート等のリン酸化剤を水素化ナトリウム等の塩基存在下、テトラヒドロフラン、エーテル、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させ、次いで常法の脱保護反応により処理することにより合成することができる。

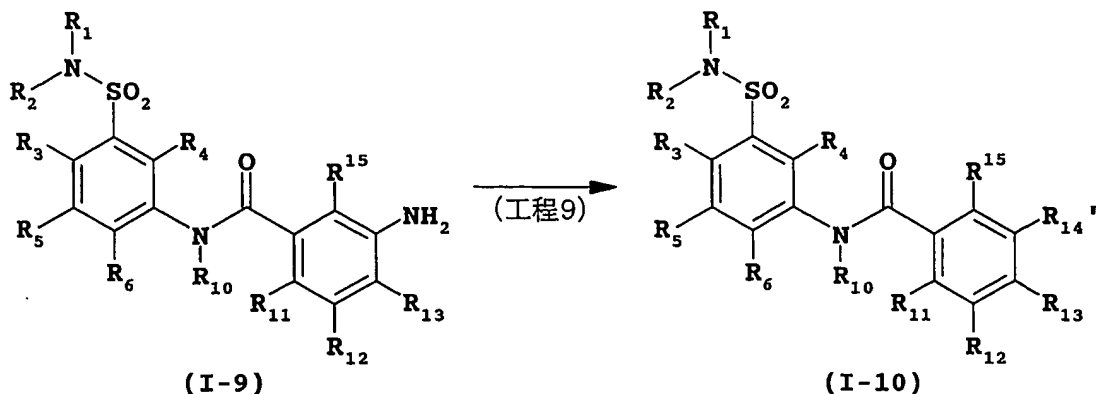


(工程 8)

化合物 (I-8) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{23} 及びYは前述の通りである)は、化合物 (I-7) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 及びYは前述の通りである) 及び X_2-R_{23} (式中、 R_{23} 及び X_2 は前述の通りである) を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、ジメチルホルムアミド、アセトン、トルエン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させるか、又は化合物 (I-7) 及び対応するアルコールをトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等とアゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジシクロヘキシル等とを組合せた縮合剤存在下、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

一般式 (I) における R_{14} がハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基である場合には、対応する R_{14} がアミノ基である化合物 (I-9) を上記工程 2 により

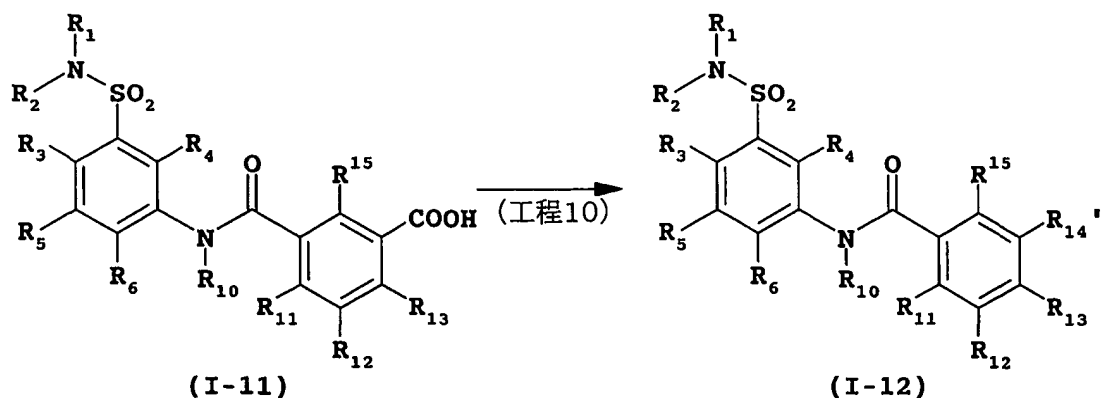
合成した後、下記工程で処理することにより合成することができる。



(工程 9)

- 5 化合物 (I-10) (式中、 R_{14}' はハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{15} は前述の通りである) は、化合物 (I-9) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{15} は前述の通りである) 及びメタンスルホンクロライド等をピリジン等の塩基存在下、ジメチルアミノピリジン等にて、クロロホルム、ジクロロメタン等の有機溶媒又はこれら混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又は化合物 (I-9) 及び無水トリフルオロメチルスルホン酸等をピリジン等の塩基存在下、クロロホルム、ジクロロメタン等の有機溶媒又はこれら混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

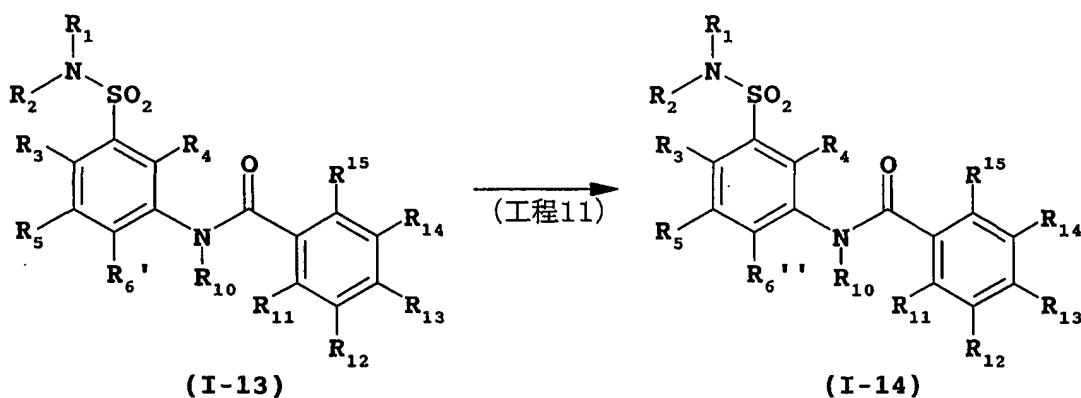
一般式 (I) における R_{14} が炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基又は炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基である場合には、対応する R_{14} がカルボキシ基である化合物 (I-11) を上記工程 2 により合成した後、下記工程で処理することにより合成することができる。



(工程 10)

化合物 (I-12) (式中、 R_{14}' は炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基又は炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{15} は前述の通りである) は、化合物 (I-11) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{15} は前述の通りである) を塩化オキサリル、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン等の酸ハライド化剤存在下、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、トルエン、ピリジン等の有機溶媒又はこれら混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させた後、その反応物に R_{14}' に対応する低級アルキルアルコール又は低級アルキルで置換されたアミン若しくは水酸化アンモニウム等を、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。また、 R_{14} が炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基の場合には、化合物 (I-11) 及び R_{14}' に対応する低級アルキルアルコールを硫酸等の酸存在下、酢酸エチル等の有機溶媒若しくは混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることによっても合成することができる。

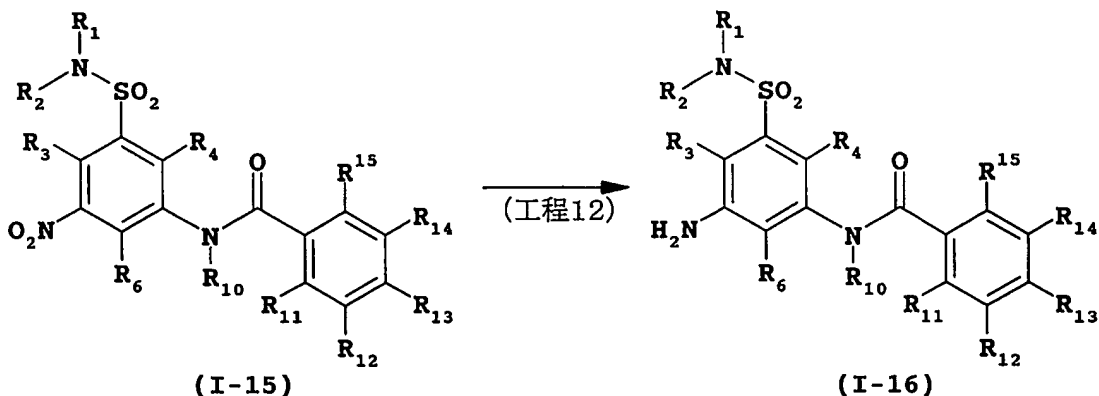
一般式 (I) における R_6 が炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルフィニル基又は炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基である場合には、対応する R_6 が炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルチオ基である化合物 (I-13) を上記工程 2 により合成した後、下記工程で処理することにより合成することができる。



(工程 11)

化合物 (I-14) (式中、 R_6'' は炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルフィニル基又は炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び R_{15} は前述の通りである) は、化合物 (I-13) (式中、 R_6' は炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルチオ基であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び R_{15} は前述の通りである) を m-クロロ過安息香酸等の酸化剤存在下、クロロホルム、ジクロロメタン等の有機溶媒又はこれら混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

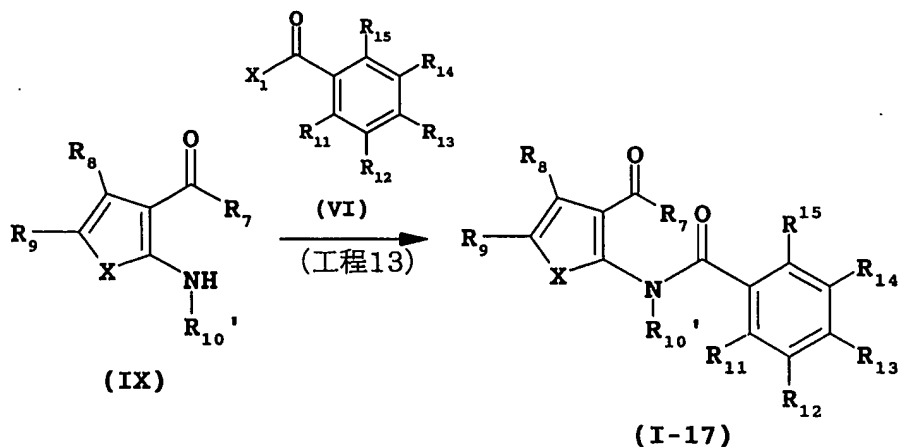
一般式 (I) における R_5 がアミノ基である場合には、対応する R_5 がニトロ基である化合物 (I-15) を上記工程 2 により合成した後、下記工程で処理することにより合成することができる。



(工程 12)

- 化合物 (I-16) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び R_{15} は前述の通りである) は、化合物 (I-15) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び R_{15} は前述の通りである) を塩化スズ、亜鉛、鉄、亜二チオン酸ナトリウム、硫化ナトリウム、二硫化ナトリウム等の還元剤存在下、必要に応じて塩化アンモニウム、塩酸等にて、酢酸エチル、酢酸、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

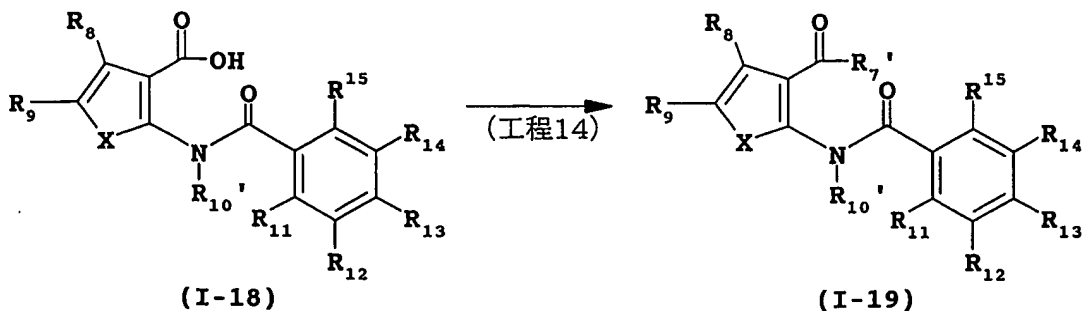
- ところで、一般式 (I) における A が一般式 (I I I) である場合には、下記の方法によって合成することができる。なお、下記製造方法は R_{10} が特に水素原子の場合に有効である。



(工程 13)

化合物 (I-17) (式中、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及び X は前述の通りである)は、化合物 (IX) (式中、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10}' 及び X は前述の通りである)及び化合物 (VI) (式中、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及び X_1 は前述の通りである)をトリエチルアミン、ピリジン、 N -メチルモルホリン、 N -メチルピペリジン等の塩基存在下又は非存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル等の有機溶媒若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

また、一般式 (III) の R_7 が $-NR_{17}R_{18}$ の場合には、 R_7 が水酸基である化合物を上記工程 13 で合成後、下記工程を行うことによっても合成することができる。



(工程 1 4)

化合物 (I - 1 9) [式中、 R_7' は $-NR_{17}R_{18}$ (ここで R_{17} 及び R_{18} は前述の通りである) であり、 R_8 、 R_9 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及び X は前述の通りである] は、化合物 (I - 1 8) (式中、 R_8 、 R_9 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及び X は前述の通りである) を 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド・塩酸塩 (WSC · HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、カルボニルジイミダゾール (CDI) 等の縮合剤にて、必要に応じて 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、N - ヒドロキシー - 5 - ノルボルネン - 2, 3 - ジカルボン酸イミド (HONB) 等の活性化剤存在下、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させ、次いで得られた化合物と $NHR_{17}R_{18}$ (式中、 R_{17} 及び R_{18} は前述の通りである) をテトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させることにより合成することができる。

なお、一般式 (I) の A が一般式 (III) であって、 R_{10} が水素原子以外の基、 R_{22} がアルカリ金属若しくはホスホノ基又は R_{13} が $-Y-R_{23}$ である化合物等は、対応する化合物 (I - 1 7) 又は (I - 1 9) を上記工程 1 3 又は 1 4 で合成した後、それぞれ上記工程 5 又は工程 7 乃至 1 0 と同様に処理することによっても合成することができる。

上記工程で用いられる化合物 (IV)、(VI)、(VII) 及び (IX) は市販品から公知の方法を用いて合成することができ、またその際、予め上記工程 5 又は工程 7 乃至 1 0 と同様に処理してから、上記工程 1 乃至 4 又は 1 3 を行うことによっても一般式 (I) の化合物を合成することができる。

。

また、上記工程 1 乃至 1 4 において用いられる化合物の置換基等は、必要に応じて常法により保護基で保護されたもの又は保護基で保護した後に各工程を行ってもよく、更にそれら保護基は必要に応じてその都度常法により脱離してもよく又は最終工程で常法により脱離してもよい。

更に、一般式 (I) の塩又はその水和物若しくは溶媒和物は、必要に応じて常法により合成することができる。

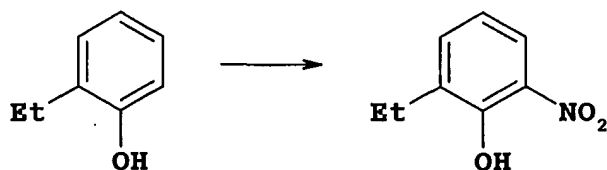
このようにして得られた化合物 (I) は公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶又はクロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

発明を実施するための最良の形態

次に製造例、実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

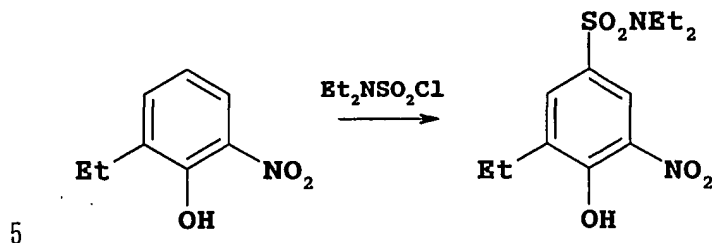
製造例 1

N, N-ジエチル-3-エチル-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成



1) 2-エチルフェノール (30.0 g) のジエチルエーテル (400 ml) 及び水 (400 ml) 混合溶液に、氷冷下、硝酸ナトリウム (20.9 g)、濃塩酸 (80 ml) 及び発煙硝酸 (0.2 ml) を加え、室温中終夜攪拌した後、有機層を抽出した。また、水層を酢酸エチルで抽出し、先の有機層とあわせ、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾

乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝１：５０）で精製することにより、黄色油状物の２－エチル－６－ニトロフェノール（１７．９ｇ、収率４４％）を得た。



2) 塩化スルフリル（４９．０ｍｌ）のクロロホルム（３００ｍｌ）溶液に、氷冷下、ジエチルアミン（４１．０ｍｌ）及びトリエチルアミン（３１．０ｍｌ）の混合物を滴下した。滴下終了後、室温中３時間攪拌し、反応液を氷水（６００ｍｌ）に注ぎ、有機層を抽出した。有機層を１０％塩酸、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、減圧濃縮することにより黄色油状物のジエチルスルファモイルクロライド（４１．７ｇ、収率６１％）を得た。

10

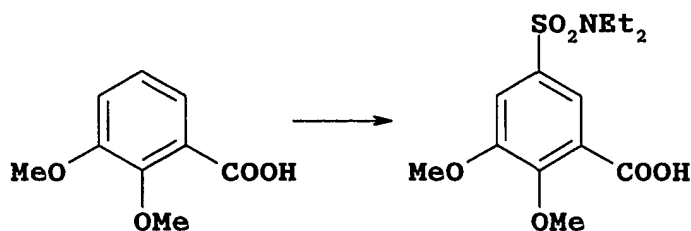
次いで、上記１）で得られた２－エチル－６－ニトロフェノール（５．０ｇ）のニトロベンゼン（６．５ｍｌ）溶液に、氷冷下、上記で得られたジエチルスルファモイルクロライド（５．１ｇ）及び塩化アルミニウム（８．８ｇ）を加え、９０℃で６時間攪拌し、更に室温中で１２時間攪拌した。この反応液を酢酸エチルに溶解し、氷水に注ぎ、有機層を抽出した。また、水層を酢酸エチルで抽出し、先の有機層とあわせ、水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝１：１０～１：５）で精製することにより黄色固体の表題化合物（８．１５ｇ、収率９０％）を得た。

15

20

製造例 2

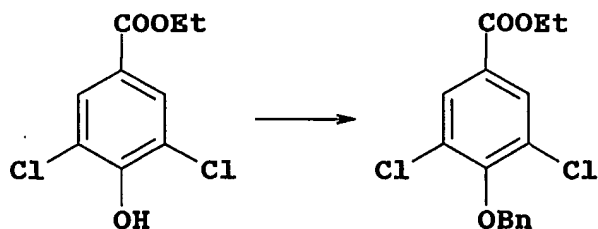
5-ジエチルスルファモイル-2,3-ジメトキシ安息香酸の合成



- 2,3-ジメトキシ安息香酸 (4.47 g) にクロロスルホン酸 (15 ml) を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、この反応液を水に注ぎ、析出した結晶を濾取した。この結晶を水で洗浄し、減圧乾燥することにより淡赤色粉末の粗生成物を得た。この粗生成物のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、氷冷下、ジエチルアミン (10 ml) を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、1 N 塩酸を加え、酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣を減圧濃縮することにより淡褐色固体の表題化合物 (4.44 g、粗生成物) を得た。

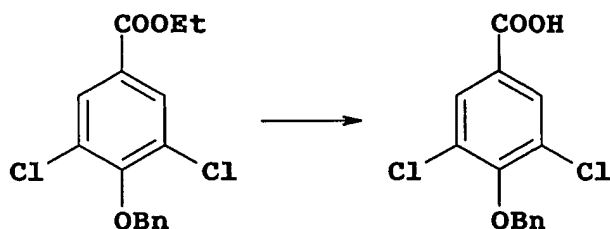
製造例 3

- 4-ベンジルオキシ-3,5-ジクロロベンゾイル クロライドの合成

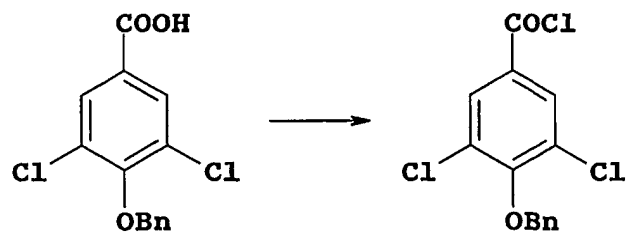


- 1) 3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル (50.0 g) のジメチルホルムアミド (300 ml) 溶液に、炭酸カリウム (55.2 g) 及びベンジルブロマイド (50 ml) を加え、70℃で終夜攪拌した。攪拌後、濃縮し、水を加え、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水で洗

浄し、減圧乾燥することにより白色結晶の4-ベンジルオキシ-3,5-ジクロロ安息香酸エチル(68.9g、定量的)を得た。



2) 上記1)で得られた化合物(68.9g)のテトラヒドロフラン(400ml)及びメタノール(400ml)混合溶液に、4N水酸化リチウム水溶液(200ml)を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、塩酸を加え、酸性とし、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水で洗浄し、減圧乾燥することにより白色結晶の4-ベンジルオキシ-3,5-ジクロロ安息香酸(62.9g、定量的)を得た。



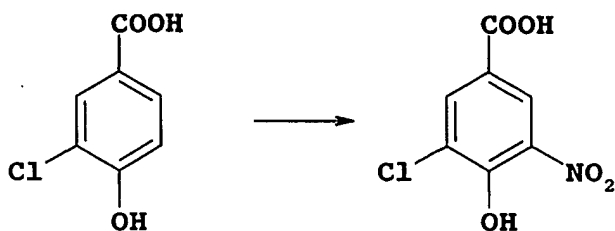
10

3) 上記2)で得られた化合物(62.9g)のジクロロメタン(400ml)溶液に、氷冷下、塩化オキサリル(28ml)及びジメチルホルムアミド(0.5ml)を加え、室温中終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸した後、減圧乾燥することにより淡黄色固体の表題化合物(66.8g、粗生成物)を得た。

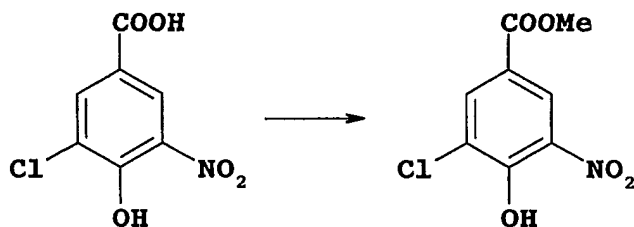
15

製造例4

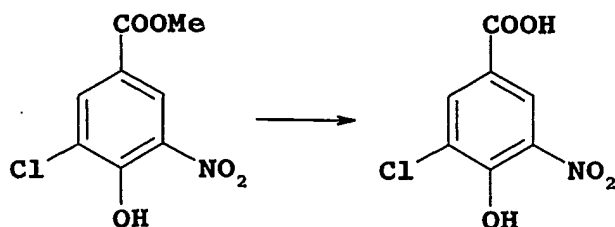
3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンゾイルクロライドの合成



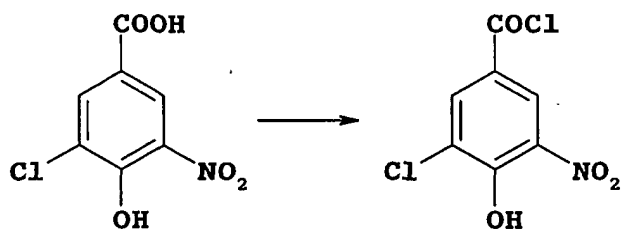
- 1) 3-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 1/2水和物 (4.06 g) の酢酸 (30 ml) 溶液に、氷冷下、発煙硝酸 (3 ml) を加え、室温中 1.5 時間攪拌した。攪拌後、反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水で洗浄し、減圧乾燥することにより淡黄色固体の 3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸 (4.27 g、粗生成物) を得た。



- 2) 上記 1) で得られた粗生成物 (4.27 g) のメタノール (50 ml) 溶液に、ジメチルアミノピリジン (256 mg) 及びWSC・HCl (4.53 g) を加え、室温中終夜攪拌した。減圧濃縮後、クロロホルムに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2 ~ 1 : 1) で精製することにより黄色固体の 3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸メチル (1.02 g、収率 20%) を得た。



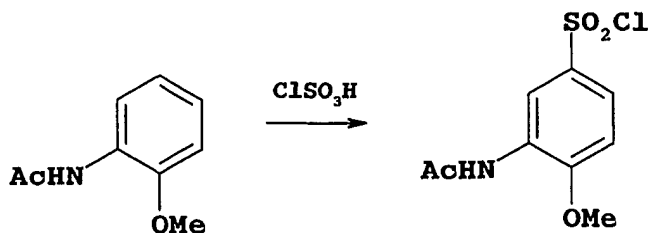
3) 上記2) で得られた化合物 (1.02 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 及びメタノール (20 ml) 混合溶液に、4 N水酸化リチウム水溶液 (5 ml) を加え、終夜加熱還流した。反応液に塩酸を加え、酸性とし、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水で洗浄し、減圧乾燥することにより淡黄色固体の3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸 (876 mg、収率91%) を得た。



4) 上記3) で得られた化合物 (500 mg) のトルエン (3 ml) 溶液に、塩化チオニル (1 ml) を加え、100℃で終夜加熱攪拌した。攪拌後、減圧濃縮し、トルエンで共沸し、減圧乾燥することにより褐色固体の表題化合物 (541 mg、粗生成物) を得た。

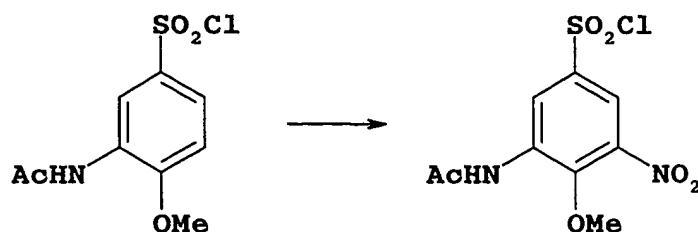
製造例 5

N, N-ジエチル-4-メトキシ-3-ジメチルアミノ-5-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

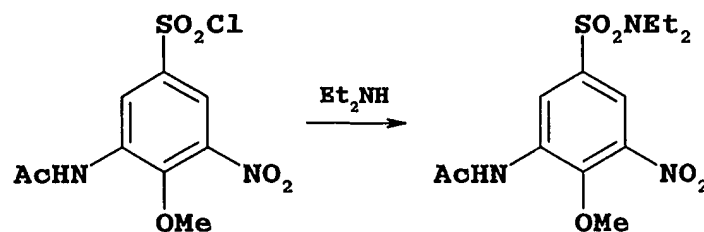


1) o-アセトアニシジド (20.0 g) にクロロスルホン酸 (80 ml) を、氷冷下、滴下し、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液を氷水に滴下し、析出した結晶を濾過した。得られた結晶を水で洗浄後、減圧乾燥することにより淡桃色結晶の3-アセチルアミノ-4-メトキシベンゼンスル

ホニル クロライド (29.8 g、収率 93%) を得た。



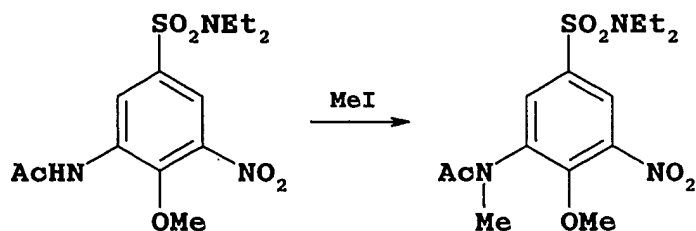
- 2) 上記 1) で得られた化合物 (29.8 g) を濃硫酸 (200 ml) に溶解し、氷冷下、発煙硝酸 (9.5 ml) と濃硫酸 (19 ml) の混合溶液を滴下した。この溶液を氷冷中 30 分間攪拌し、氷水に滴下した。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣を減圧濃縮することにより褐色油状物の粗生成物である 3-アセチルアミノ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼンスルホニル クロライド (32.6 g) を得た。



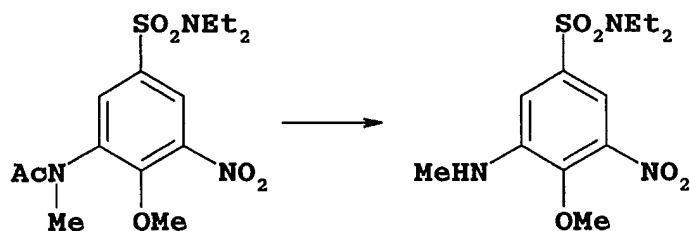
10

- 3) 上記 2) で得られた粗生成物 (32.6 g) のテトラヒドロフラン (350 ml) 溶液に、氷冷下、ジエチルアミン (25.7 ml) を滴下し、室温中 40 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣を減圧濃縮し、酢酸エチルでスラリー洗浄した。濾過後、減圧乾燥することにより淡黄色結晶の 3-アセチルアミノ-N,N-ジエチル-4-メトキシ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (27.6 g、収率 71%) を得た。

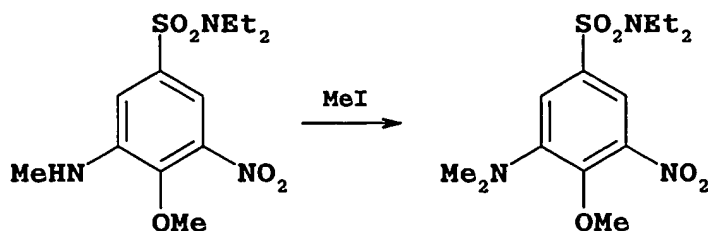
15



4) 上記3) で得られた化合物 (315 mg) のジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に、氷冷下、ヨウ化メチル (85 μ l) 及び水素化ナトリウム (44 mg) を加え、室温中1時間攪拌した。攪拌後、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン=1:3) で精製することにより淡黄色固体の3-(N'-アセチル-N'-メチルアミノ)-N, N-ジエチル-4-メトキシ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (271 mg、収率83%) を得た。



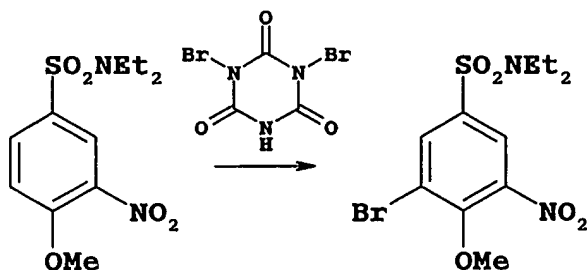
5) 上記4) で得られた化合物 (271 mg) のエタノール (5 ml) 及び水 (1.3 ml) 混合溶液に、6N塩酸 (1.3 ml) を加え、6時間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を0.1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン=1:1) で精製することにより黄色油状物のN, N-ジエチル-4-メトキシ-3-メチルアミノ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (195 mg、収率82%) を得た。



- 6) 上記5) で得られた化合物 (183 mg) のジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に、氷冷下、ヨウ化メチル (54 μ l) 及び水素化ナトリウム (28 mg) を加え、室温中30分間攪拌した。攪拌後、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン = 1:3) で精製することにより黄色油状物の表題化合物 (148 mg、収率77%) を得た。

10 製造例 6

3-ブロモ-N,N-ジエチル-4-メトキシ-5-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

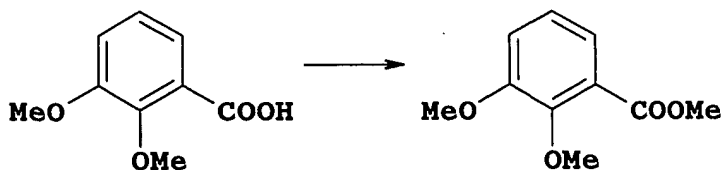


- 氷冷下、N,N-ジエチル-4-メトキシ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.98 g) の硫酸 (7 ml) 溶液に、予め調製したジブロモイソシアヌル酸 (Dibromoisocyanuric acid) (981 mg) の硫酸 (18 ml) 溶液を滴下し、室温中4時間攪拌した。攪拌後、反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲル

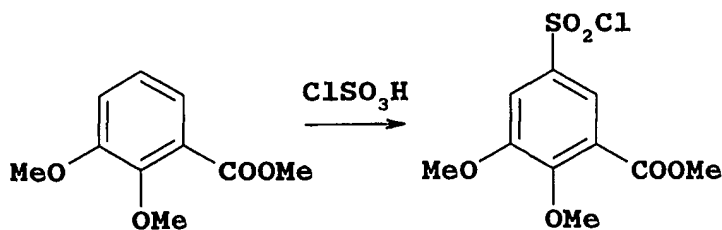
カラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝１：３）で精製することにより淡黄色固体の表題化合物（１．８６ｇ、収率７４％）を得た。

5 製造例 7

５－[N－エチル－N－（２，２，２－トリフルオロエチル）スルファモイル]－２，３－ジメトキシ安息香酸の合成

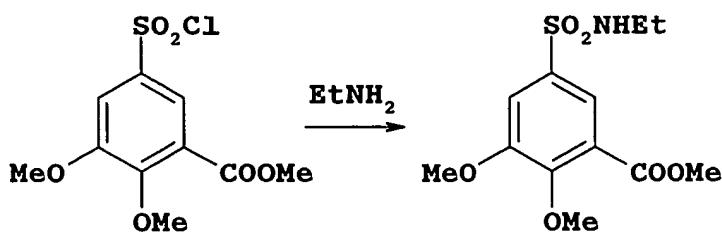


- 1) ２，３－ジメトキシ安息香酸（５．０ｇ）のジクロロメタン（５０
 10 ml）溶液に、氷冷下、メタノール（５．６ml）、ジメチルアミノピリジン（３．７ｇ）及びWSC・HCl（５．８ｇ）を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水、１N塩酸、０．２N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより無色油状物の粗生成物である
 15 ２，３－ジメトキシ安息香酸メチル（５．３ｇ）を得た。

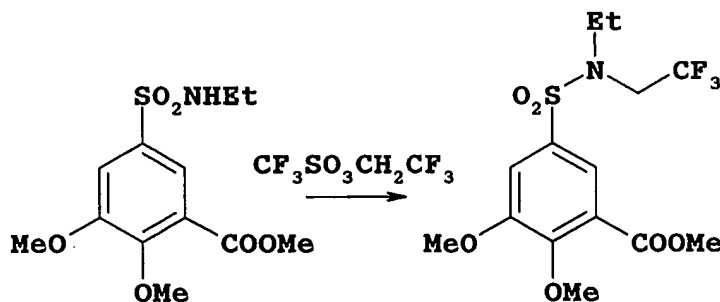


- 2) 上記１）で得られた化合物（５．３ｇ）のクロロホルム（１５ml）
 溶液に、氷冷下、クロロスルホン酸（１８ml）を滴下し、室温中９時間攪拌した。攪拌後、反応液を氷水に滴下し、クロロホルムで抽出した。有機
 20 層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、得られた残渣を減圧濃縮することにより淡黄色油状物の粗生成物である５－クロ

ロスルホニル-2,3-ジメトキシ安息香酸メチル (2.5 g) を得た。

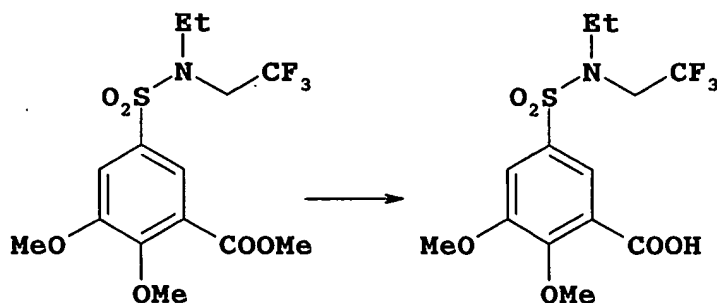


- 3) 上記 2) で得られた化合物 (2.5 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、氷冷下、エチルアミン塩酸塩 (1.4 g) 及びトリエチルアミン (2.4 ml) を加え、室温中 6 時間攪拌した。攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 2) で精製することにより淡黄色油状物の 5-エチルスルファモイル-2,3-ジメトキシ安息香酸メチル (1.4 g、収率 17%) を得た。



- 4) 上記 3) で得られた化合物 (500 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (99 mg) 及びトリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロエチル (574 mg) を加え、60℃で 1 時間加熱攪拌した。攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 3) で精製することにより無色油状物の 5-[N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル]-2,3-ジメトキシ安

息香酸メチル (441mg、収率69%)を得た。

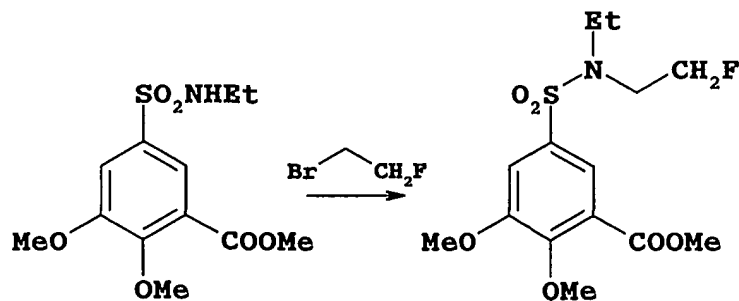


5) 上記4) で得られた化合物 (438 mg) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 混合溶液に、氷冷下、1 N水酸化リチウム水溶液 (3.4 ml) を加え、50℃で1.5時間加熱攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、水を加え、エーテルで洗浄した。水層に1 N塩酸を加え、酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより白色固体の表題化合物 (331 mg、収率94%) を得た。

10

製造例 8

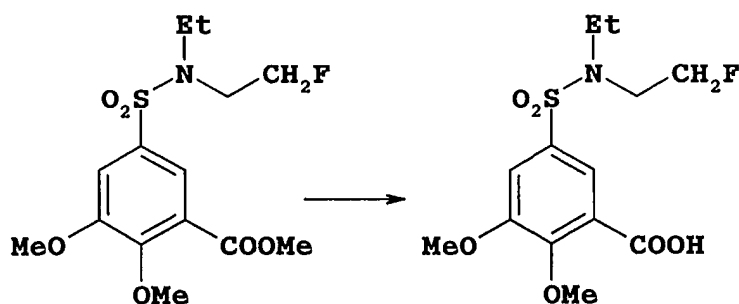
5-[N-エチル-N-(2-フルオロエチル)スルファモイル]-2,
3-ジメトキシ安息香酸の合成



15 1) 前述の製造例7の3)で得られた化合物(450mg)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(89mg)及び1-ブromo-2-フルオロエタン(166 μ l)を加え、60℃で0.5時間加熱攪拌した。攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有

機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）で精製することにより無色油状物の5-[N-エチル-N-(2-フルオロエチル)スルファモイル]-2,3-ジメトキシ安息香酸メチル

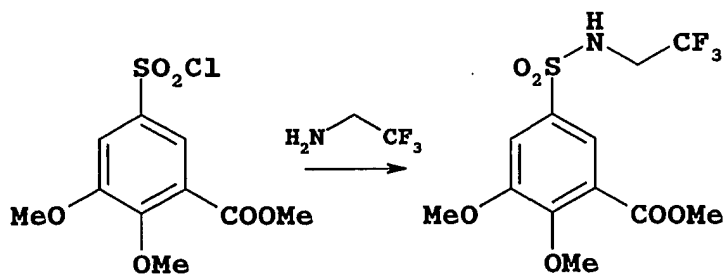
5 (370mg、収率71%)を得た。



2) 上記1) で得られた化合物を用いて、前述の製造例7の5)と同様に処理することにより白色固体の表題化合物（収率94%）を得た。

10 製造例9

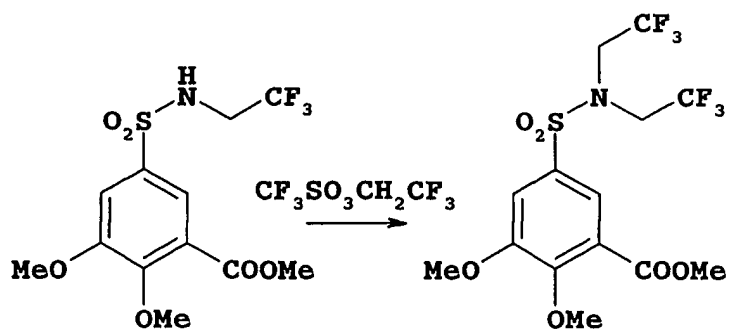
5-[N,N-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル]-2,3-ジメトキシ安息香酸の合成



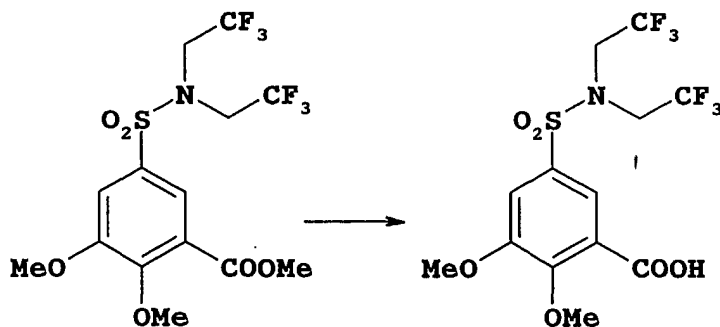
1) 前述の製造例7の2)で得られた化合物(2.8g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、氷冷下、トリフルオロエチルアミン(2.5ml)を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより淡黄色油状物の粗生成物である5-[N-(2,

15

2, 2-トリフルオロエチル) スルファモイル] - 2, 3-ジメトキシ安息
香酸メチル (1.3 g) を得た。



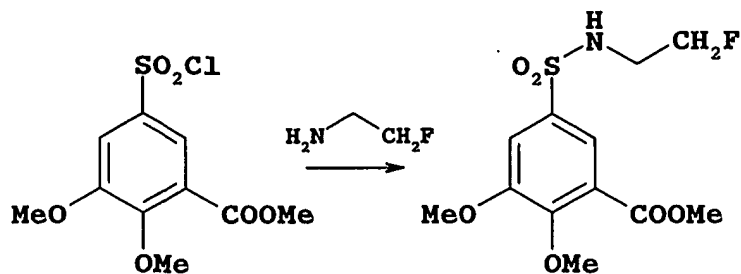
2) 上記 1) で得られた化合物を用いて、前述の製造例 7 の 4) と同様
5 に処理することにより無色油状物の 5- [N, N-ビス (2, 2, 2-トリ
フルオロエチル) スルファモイル] - 2, 3-ジメトキシ安息香酸メチル (収率 60%) を得た。



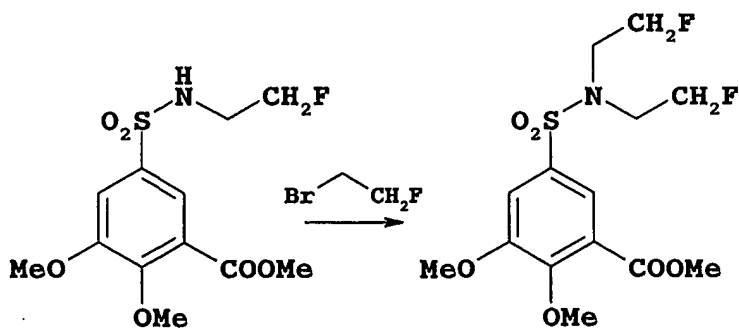
3) 上記 2) で得られた化合物を用いて、前述の製造例 7 の 5) と同様
10 に処理することにより白色固体の表題化合物 (収率 96%) を得た。

製造例 10

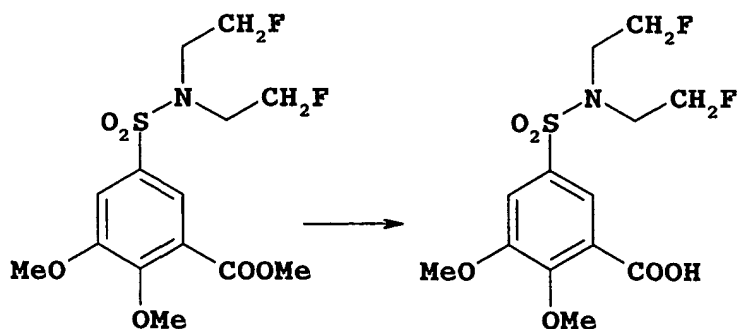
5- [N, N-ビス (2-フルオロエチル) スルファモイル] - 2, 3-ジメトキシ安息香酸の合成



- 1) 前述の製造例 7 の 2) で得られた化合物 (400 mg) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液に、氷冷下、2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (450 mg) 及びトリエチルアミン (568 μ l) を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 2) で精製することにより無色油状物の 5-[N-(2-フルオロエチル)スルファモイル]-2,3-ジメトキシ安息香酸メチル (261 mg、収率 60%) を得た。



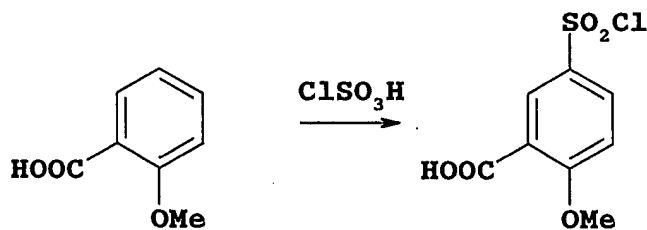
- 2) 上記 1) で得られた化合物を用いて、前述の製造例 8 の 1) と同様に処理することにより無色油状物の 5-[N,N-ビス(2-フルオロエチル)スルファモイル]-2,3-ジメトキシ安息香酸メチル (収率 94%) を得た。



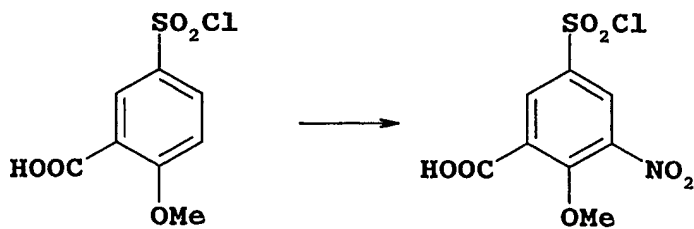
3) 上記2) で得られた化合物を用いて、前述の製造例7の5)と同様に処理することにより白色固体の表題化合物（収率87%）を得た。

5 製造例11

5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸の合成



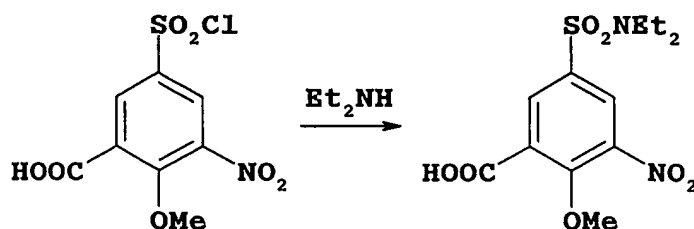
1) o-アニス酸（5.25g）に、氷冷下、クロルスルホン酸（25ml）を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液を氷水に滴下し、析出した結晶を濾過し、水洗いした。得られた残渣を減圧乾燥することにより白色固体の5-クロルスルホニル-2-メトキシ安息香酸（5.96g、収率69%）を得た。



2) 上記1) で得られた化合物（1.01g）を濃硫酸（10ml）に

溶解し、氷冷下、発煙硝酸（0.5 ml）及び濃硫酸（1 ml）の混合液を滴下した。室温中2.5時間攪拌した後、反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより淡黄色固体の5-クロロスルホニル-2-メトキシ-

5 3-ニトロ安息香酸（1.16 g、収率97%）を得た。

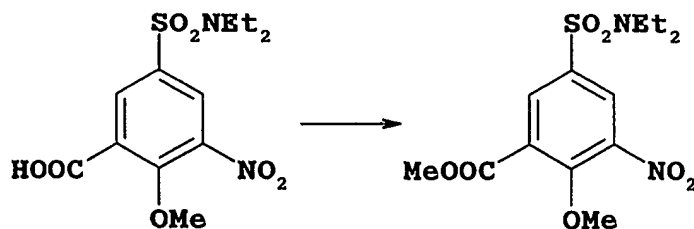


3) 上記2) で得られた化合物（1.16 g）のテトラヒドロフラン（40 ml）溶液に、氷冷下、ジエチルアミン（4 ml）を滴下し、室温中1時間攪拌した。攪拌後、反応液に1 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。

10 有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより黄色固体の表題化合物（1.27 g、収率97%）を得た。

製造例 12

15 5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸メチルの合成



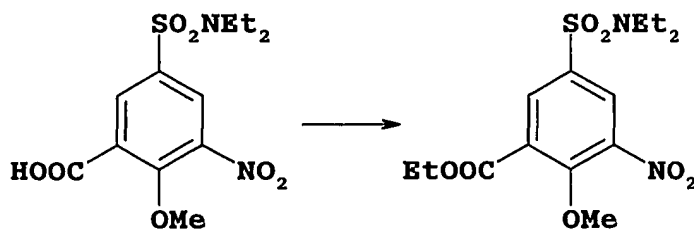
前述の製造例 11 で得られた化合物（161 mg）のメタノール（15 ml）溶液に、氷冷下、WSC・HCl（111 mg）及びジメチルアミノピリジン（15 mg）を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘ

20

キサン：酢酸エチル＝４：１）で精製することにより黄色油状物の表題化合物（６６ｍｇ、収率３９％）を得た。

製造例 13

5 5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸エチルの合成

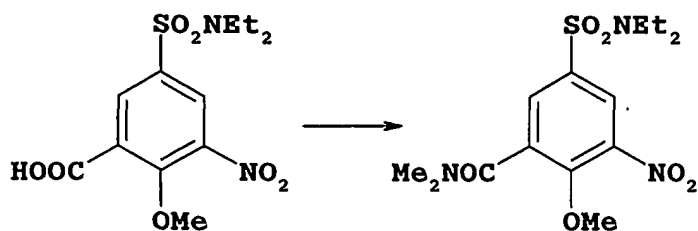


前述の製造例 11 で得られた化合物（３２５ｍｇ）のジクロロメタン（１０ｍｌ）溶液に、氷冷下、塩化オキサリル（０．１５ｍｌ）及びジメチルホルムアミド（触媒量）を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸した。

次いで、この反応物をエタノール（２０ｍｌ）及びテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）混合溶媒に溶解し、ピリジン（０．０８ｍｌ）を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルに溶解した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）で精製することにより黄色油状物の表題化合物（１９１ｍｇ、収率５４％）を得た。

20 製造例 14

5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-N,N-ジメチル-3-ニトロベンズアミドの合成

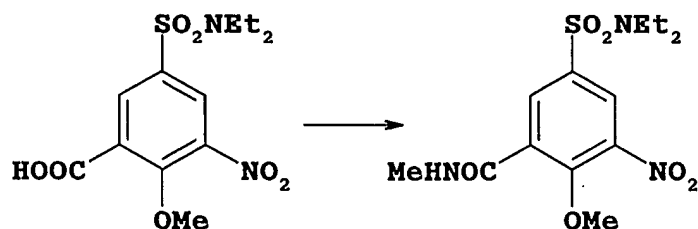


前述の製造例 1 1 で得られた化合物を用いて、前述の製造例 1 3 と同様に塩化オキサリル及びジメチルホルムアミドで処理し、次いで、ジメチルアミンと反応させることにより黄色油状物の表題化合物（収率 8 5 %）を得た。

5

製造例 1 5

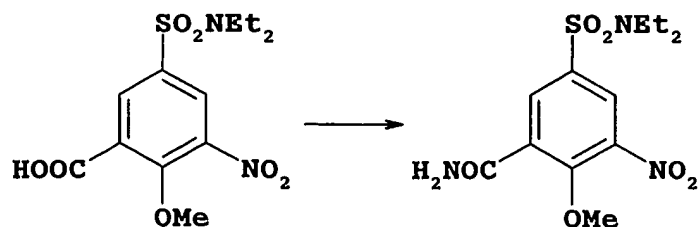
5 - ジエチルスルファモイル - 2 - メトキシ - N - メチル - 3 - ニトロベンズアミドの合成



10 前述の製造例 1 1 で得られた化合物を用いて、前述の製造例 1 3 と同様に塩化オキサリル及びジメチルホルムアミドで処理し、次いで、メチルアミンと反応させることにより黄色固体の表題化合物（収率 4 4 %）を得た。

製造例 1 6

15 5 - ジエチルスルファモイル - 2 - メトキシ - 3 - ニトロベンズアミドの合成

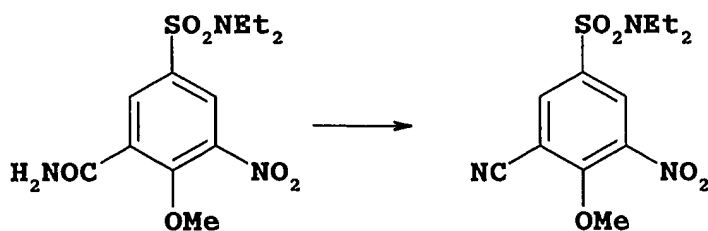


前述の製造例 1 1 で得られた化合物 (634 mg) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、氷冷下、塩化アンモニウム (206 mg)、HOBt · H₂O (445 mg)、トリエチルアミン (0.54 ml) 及びWSC · HCl (573 mg) を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) 混合溶媒で抽出した。有機層を飽和重曹水次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1) で精製することにより淡黄色固体の表題化合物 (362 mg、収率 57%) を得た。

10

製造例 1 7

3-シアノ-N,N-ジエチル-4-メトキシ-5-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成



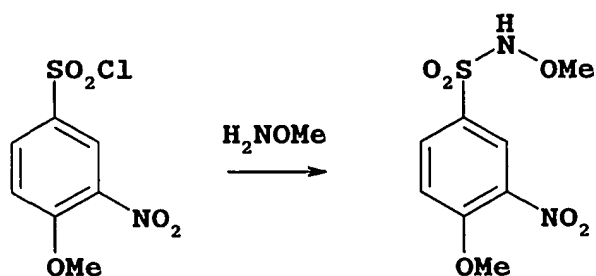
15 前述の製造例 1 6 で得られた化合物 (109 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、分子内塩 (MeO₂CN⁻SO₂N⁺Et₃) (206 mg) を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより黄色固体の表題化合物 (90 mg、収率 87%) を得た。

20

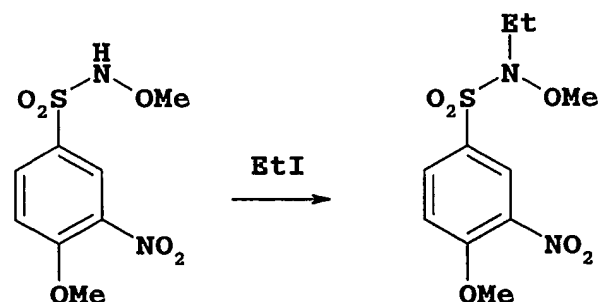
製造例 1 8

3-ブロモ-N-エチル-N-メトキシ-4-メトキシ-5-ニトロベ

ンゼンスルホンアミドの合成



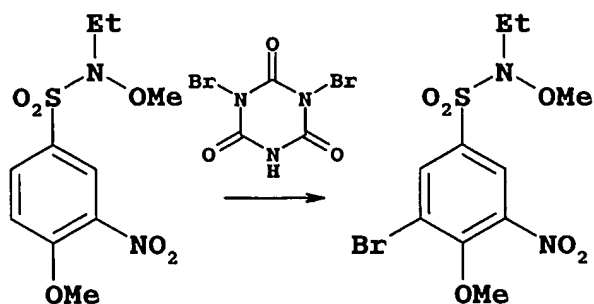
- 1) メトキシアミン塩酸塩 (0.74 g) のピリジン (5 ml) 溶液に、氷冷下、4-メトキシ-3-ニトロベンゼンスルホニル クロライド (2.23 g) のテトラヒドロフラン溶液を加え、室温中3.5時間攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、エーテル-酢酸エチルから再結晶することにより茶色固体のN-メトキシ-4-メトキシ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (766 mg、収率33%) を得た。



10

- 2) 上記1) で得られた化合物 (376 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、炭酸カリウム (237 mg) 及びヨードエタン (0.17 ml) を加え、60℃で1時間加熱攪拌した。攪拌後、反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3:2) で精製することにより黄色油状物のN-エチル-N-メトキシ-4-メトキシ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (373 mg、収率90%) を得た。

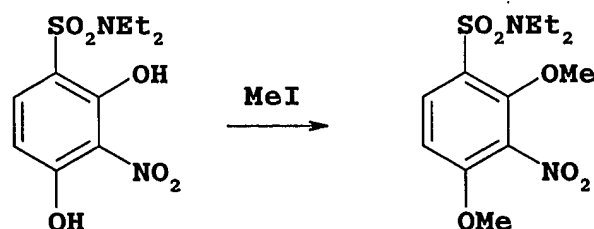
15



3) 上記2) で得られた化合物を用いて、前述の製造例6と同様に処理することにより淡黄色油状物の表題化合物（収率36%）を得た。

5 製造例19

N, N-ジエチル-2, 4-ジメトキシ-3-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

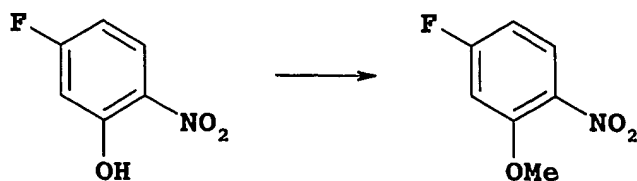


- N, N-ジエチル-2, 4-ジヒドロキシ-3-ニトロベンゼンスルホンアミド（233mg）のジメチルホルムアミド（5ml）溶液に、氷冷下、ヨードメタン（0.15ml）及び水素化ナトリウム（78mg）を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製することにより黄色油状物の表題化合物（219mg、収率86%）を得た。

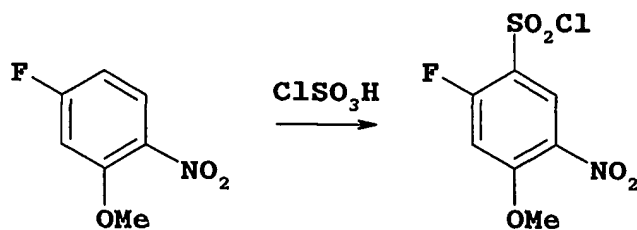
製造例20

N, N-ジエチル-2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼンス

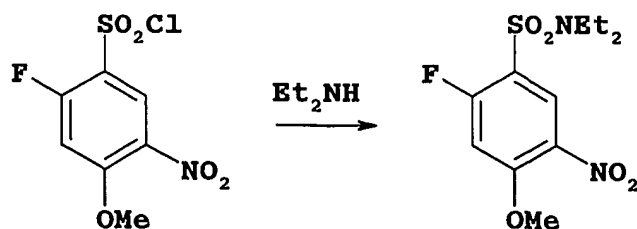
ルホンアミドの合成



- 1) 5-フルオロ-2-ニトロフェノール (4.10 g) のアセトン (50 ml) 溶液に、硫酸ジメチル (3 ml) 及び炭酸カリウム (5.4 g) を加え、室温中1時間攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製することにより黄色固体の4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (4.14 g、収率93%) を得た。



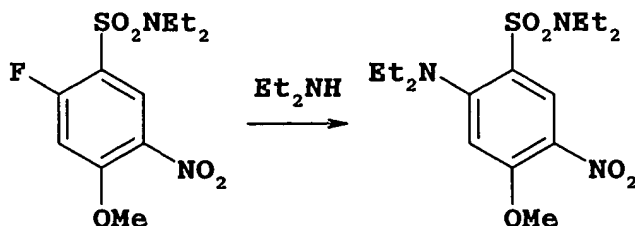
- 2) 上記1) で得られた化合物を用いて、前述の製造例11の1) と同様に処理することにより褐色油状物の粗生成物である2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼンスルホニル クロライドを得た。



- 3) 上記2) で得られた化合物を用いて、前述の製造例11の3) と同様に処理することにより茶色固体の表題化合物 (収率13%) を得た。

製造例 2 1

N, N-ジエチル-2-ジエチルアミン-4-メトキシ-5-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

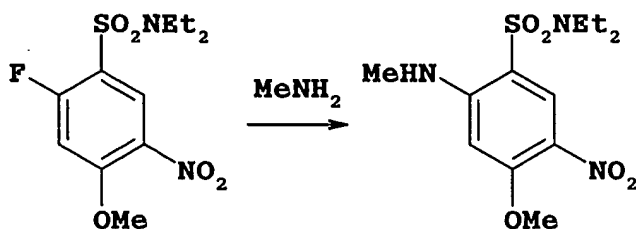


- 5 前述の製造例 2 0 で得られた化合物 (1 6 9 m g) のトルエン (5 m l) 溶液に、ジエチルアミン (1. 9 m l) を加え、1 0 5 ℃ で 1 時間加熱攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) で精製することによりベージュ色固体の表題化合物 (1 5 1 m g、収率 7 6 %) を得た。

10

製造例 2 2

N, N-ジエチル-4-メトキシ-2-メチルアミン-5-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

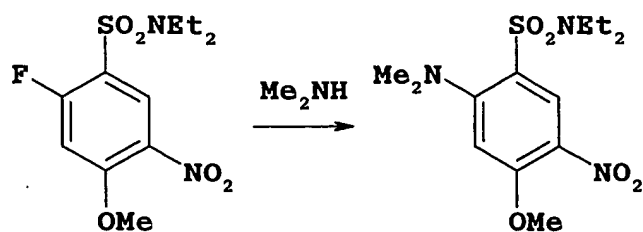


- 15 前述の製造例 2 0 で得られた化合物及びメチルアミンを用いて、前述の製造例 2 1 と同様に処理することによりベージュ色固体の表題化合物 (収率 9 6 %) を得た。

製造例 2 3

- 20 N, N-ジエチル-4-メトキシ-2-ジメチルアミン-5-ニトロベン

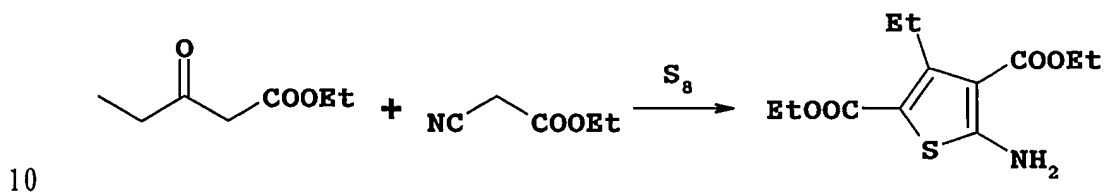
ゼンスルホンアミドの合成



前述の製造例 20 で得られた化合物及びジメチルアミンを用いて、前述の製造例 21 と同様に処理することにより橙色固体の表題化合物（収率 92 %
5）を得た。

製造例 24

2-アミノ-4-エチルチオフエン-3,5-ジカルボン酸ジエチルエス
テルの合成

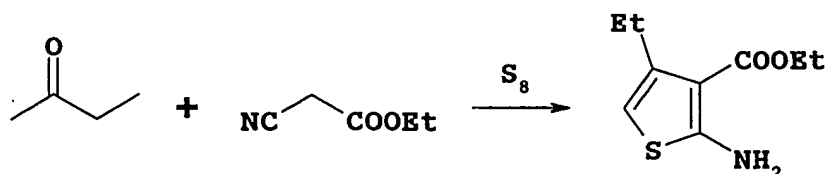


10

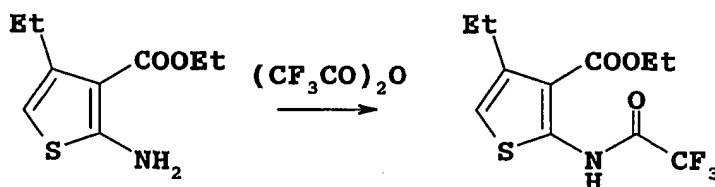
プロピオニル酢酸エチル（2.5 ml）及びシアノ酢酸エチル（2.0 g）
のエタノール（5 ml）溶液に、硫黄（567 mg）及びジエチルアミン
（1.36 ml）を加え、50℃で0.5時間加熱攪拌し、更に室温中で終
夜攪拌した。攪拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣
15 をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝5：
1）で精製することにより黄色油状物の表題化合物（1.9 g）を得た。

製造例 25

2-アミノ-4-エチル-5-ジエチルスルファモイルチオフエン-3
20 -カルボン酸エチルエステルの合成

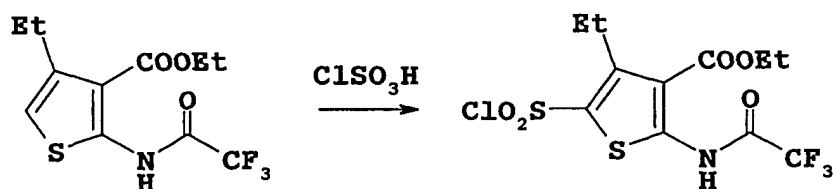


- 1) メチルエチルケトン (45.0 ml) 及びシアノ酢酸エチル (54.0 ml) のエタノール (100 ml) 溶液に、硫黄 (16.4 g) 及びジエチルアミン (38.0 ml) を加え、50℃で6時間加熱攪拌し、更に室温中で終夜攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製することにより淡黄色固体の粗生成物である 2-アミノ-4-エチルチオフェン-3-カルボン酸エチルエステル (56.5 g) を得た。

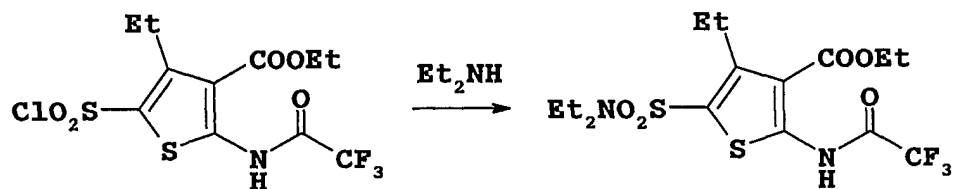


- 2) 上記 1) で得られた粗生成物 (50.2 g) のジクロロメタン (300 ml) 溶液に、氷冷下、ピリジン (28.0 ml) 及び無水トリフルオロ酢酸 (43.0 ml) を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液に飽和重曹水 (200 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% クエン酸次いで飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 25:1 ~ 20:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。更に濾液を減圧濃縮し、得られた残渣にヘキサン (200 ml) を加え、攪拌した。固体を濾別した後、再び濾液を減圧濃縮し、残渣にヘキサン (100 ml) を加え、スラリー洗浄した。濾過後、得られた固体をヘキサンで洗浄することにより淡黄色固体の粗生成物である 4-エチル-2-(トリフルオロアセチルアミノ)チオフェン-3-カルボン酸エチ

ルエステル（13.0 g）を得た。



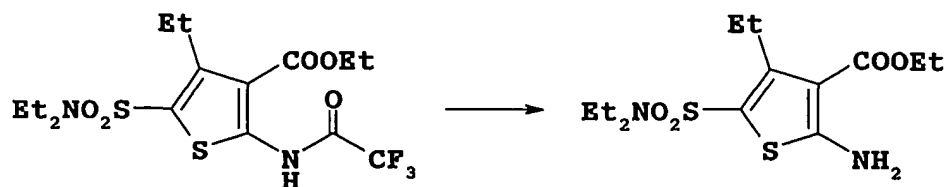
- 3) 上記2) で得られた粗生成物（600 mg）のクロロホルム（2.5 ml）溶液に、氷冷下、クロロスルホン酸（2.5 ml）を加え、室温中1時間攪拌した。攪拌後、反応液を水に移し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、減圧濃縮することにより茶褐色油状物の粗生成物である2-クロロスルホニル-3-エチル-5-(トリフルオロアセチルアミノ)チオフェン-4-カルボン酸エチルエステル（739 mg）を得た。



10

- 4) 上記3) で得られた粗生成物（739 mg）のテトラヒドロフラン（4 ml）溶液に、氷冷下、ジエチルアミン（0.42 ml）を加え、室温中1時間攪拌した。攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝10：1～5：1）で精製することにより黄色固体の3-エチル-2-ジエチルスルファモイル-5-(トリフルオロアセチルアミノ)チオフェン-4-カルボン酸エチルエステル（310 mg、収率11%）を得た。

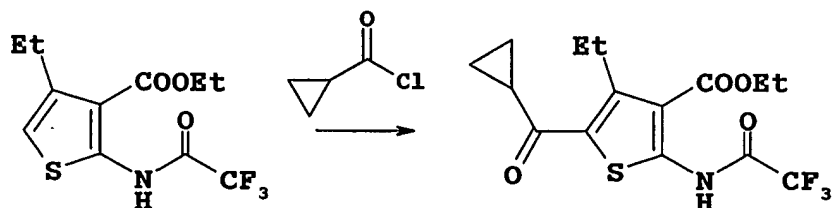
15



- 5) 上記4) で得られた化合物 (305 mg) のエタノール (20 ml) 及び水 (2.5 ml) 混合溶液に、炭酸カリウムを加え、室温中5時間攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製することにより黄色固体の表題化合物 (197 mg、収率83%) を得た。

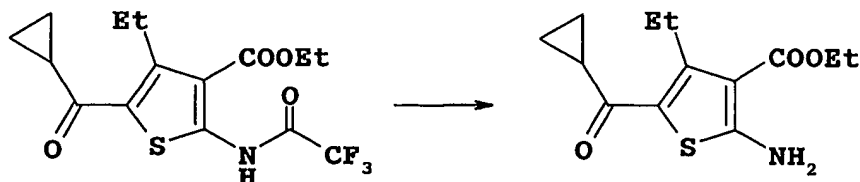
10 製造例 26

2-アミノ-5-シクロプロパンカルボニル-4-エチルチオフェン-3-カルボン酸エチルエステルの合成



- 1) 前述の製造例25の2) で得られた化合物 (447 mg) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に、塩化アルミニウム (418 mg) 及びシクロプロパンカルボニル クロライド (0.2 ml) を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製することにより黄色油状物の2-シクロプロパンカルボニ

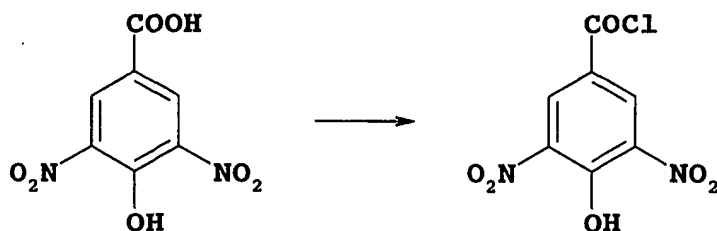
ル-3-エチル-5-(トリフルオロアセチルアミノ)チオフェン-4-カルボン酸エチルエステル (318mg、収率88%)を得た。



2) 上記1) で得られた化合物を用いて、前述の製造例25の5)と同様に処理することにより淡黄色固体の表題化合物 (収率98%)を得た。

製造例27

4-ヒドロキシ-3,5-ジニトロベンゾイルクロライドの合成

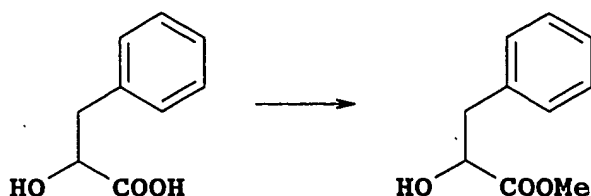


10 4-ヒドロキシ-3,5-ジニトロ安息香酸 (20.0g) のトルエン (100ml) 懸濁液に、塩化チオニル (19.2ml) 及び塩化アルミニウム (0.1g) を加え、90℃で20時間加熱攪拌した。攪拌後、反応液を濾過し、トルエンで洗浄した。濾液を減圧濃縮した後、得られた残渣をトルエンで共沸し、減圧乾燥することにより茶黄色固体の粗生成物 (3.3g)

15 を得た。

製造例28

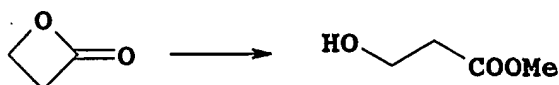
α -ヒドロキシ- β -フェニルプロピオン酸メチルの合成



- α-ヒドロキシ-β-フェニルプロピオン酸 (5.00 g) のメタノール (125 ml) 溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.00 g) を加え、終夜加熱還流した。還流後、反応液を減圧濃縮し、エーテルで溶解した。飽和重曹水、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、減圧濃縮することにより無色結晶の表題化合物 (4.86 g、収率 90%) を得た。

製造例 29

- β-ヒドロキシプロピオン酸メチルの合成



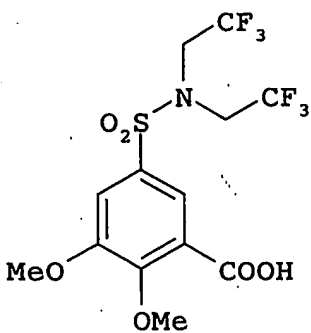
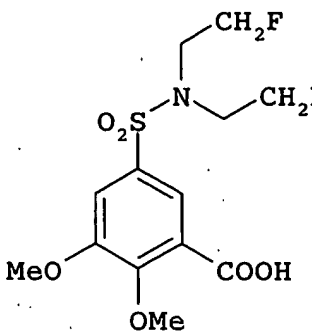
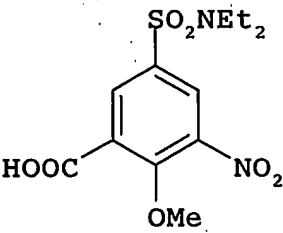
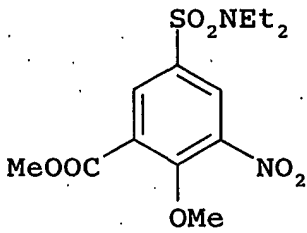
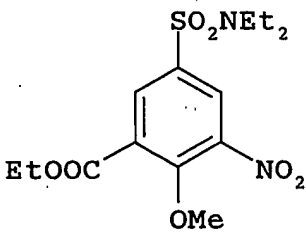
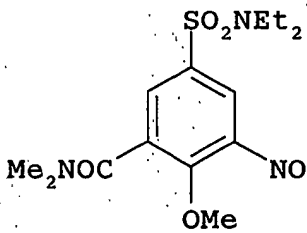
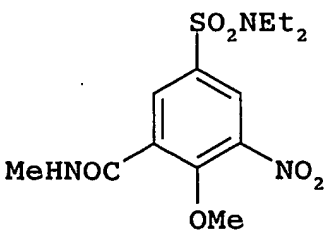
- ヒドラクリロラクトン (4.9 ml) のメタノール (19 ml) 溶液に、 -78°C でナトリウムメチラート (169 mg) を加え、 -78°C で 3 時間攪拌した。攪拌後、反応液に 6 N 塩酸 (0.52 ml) を加え、更に室温中攪拌した。攪拌後、減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、減圧濃縮することにより無色油状物の粗生成物 (3.44 g) を得た。

- 以上、これら製造例 1 乃至 29 で製造した化合物について、下記第 1 表乃至第 2 表に示す。なお、上記製造例及び第 1 表乃至第 2 表中において、Me はメチル基を、Et はエチル基を、及び Bn はベンジル基をそれぞれ意味するものである。

第1表

製造例	構造式	製造例	構造式
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

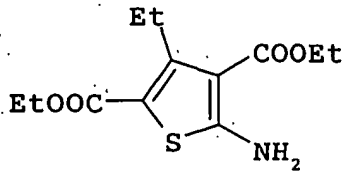
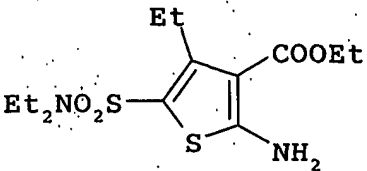
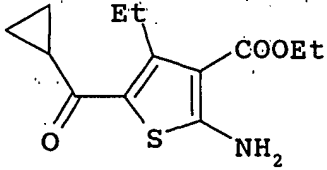
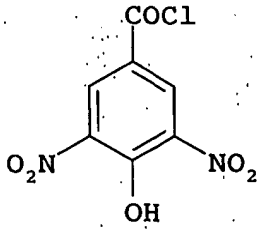
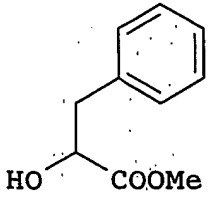
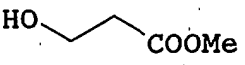
第1表 (続き)

製造例	構造式	製造例	構造式
9		10	
11		12	
13		14	
15			

第2表

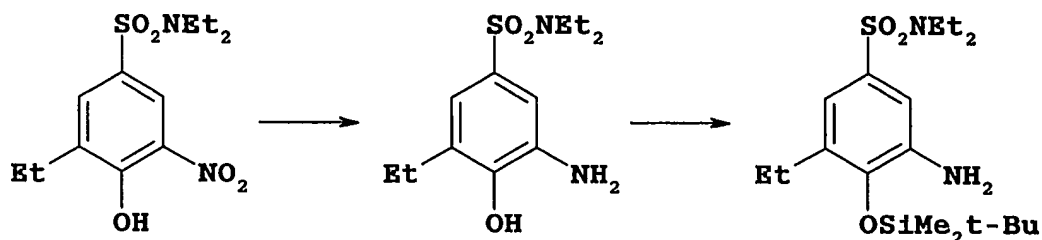
製造例	構造式	製造例	構造式
16		17	
18		19	
20		21	
22		23	

第2表 (続き)

製造例	構造式	製造例	構造式
24		25	
26		27	
28		29	

3, 5-ジクロロ-N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミドの合成

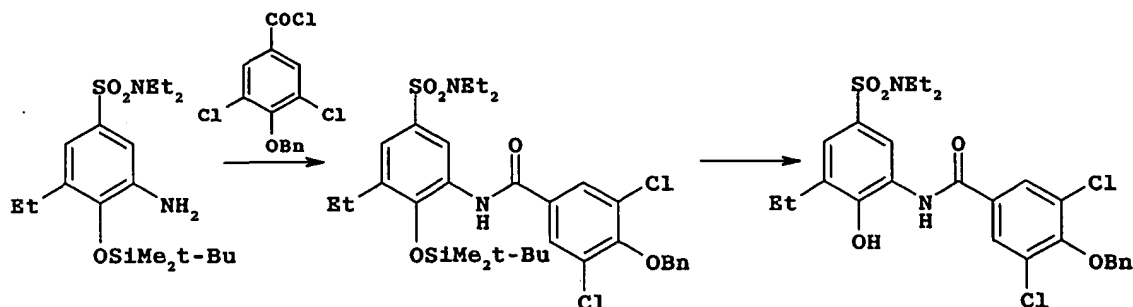
工程 1)



- 5 1) 前述の製造例 1 で得られた化合物 (12.5 g) のテトラヒドロフラン (130 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、7.5%パラジウム炭素 (2.0 g) を加え、室温中常圧で水素ガスを添加し、終夜攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 1) で精製することにより褐色固体の化合物 (11.3 g、定量的) を得た。

- 15 2) 上記 1) で得られた化合物 (6.04 g) のジメチルホルムアミド (120 ml) 溶液に、イミダゾール (4.98 g) 及び *tert*-ブチルジメチルシリル クロライド (9.69 g) を加え、室温中終夜攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 6) で精製することにより淡黄色固体の化合物 (7.88 g、収率 92%) を得た。

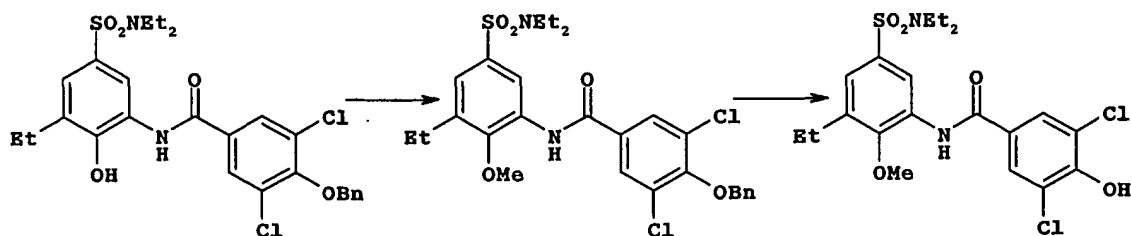
工程 2)



1) 上記工程 1) で得られた化合物 (7.84 g) のクロロホルム (150 ml) 溶液に、氷冷下、ピリジン (1.96 ml) 及び前述の製造例 3 で得られた粗生成物 (8.40 g) を加え、室温中終夜攪拌した。反応液に
5 水を加え、有機層を抽出した。また、水層をクロロホルムで抽出し、先の有機層とあわせ、水、10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより粗生成物を得た。

2) 上記 1) で得られた粗生成物のジメチルホルムアミド (140 ml) 溶液に、炭酸カリウム (14.0 g) を加え、60℃で2.5時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸を加え、酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を
10 水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン = 1:6) で清々することにより淡黄色固体の化合物 (9.39 g、収率 84%) を得た。

15 工程 6)



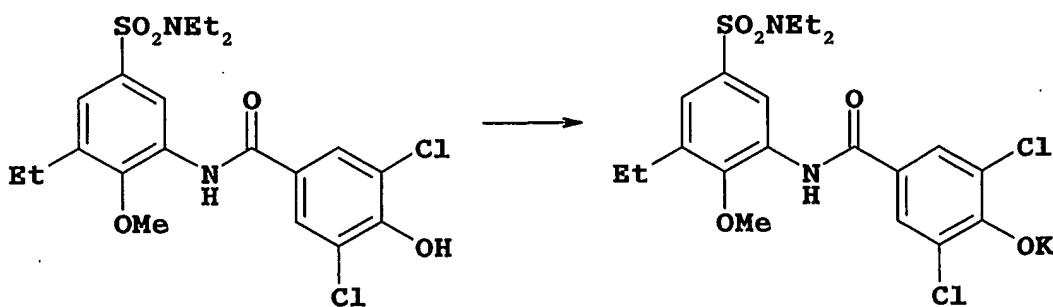
1) 上記工程 2) で得られた化合物 (3.04 g) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、炭酸カリウム (912 mg) 及びヨウ化メチル (

0.52 ml)を加え、60℃で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製することにより
 5 淡黄色固体の化合物（2.26 g、収率73%）を得た。

2) 上記1)で得られた化合物（2.24 g）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液に、アルゴン雰囲気下、7.5%パラジウム炭素（0.23 g）を加え、室温中常圧で水素ガスを添加し、1時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル－ヘキサンで再
 10 結晶化することにより白色結晶の表題化合物（1.77 g、収率94%）を得た。

実施例 2

カリウム 2,6-ジクロロ-4-[N-(3-エチル-5-ジエチルス
 15 ルファモイル-2-メトキシフェニル)カルバモイル]フェノキシドの合成
 工程 7)

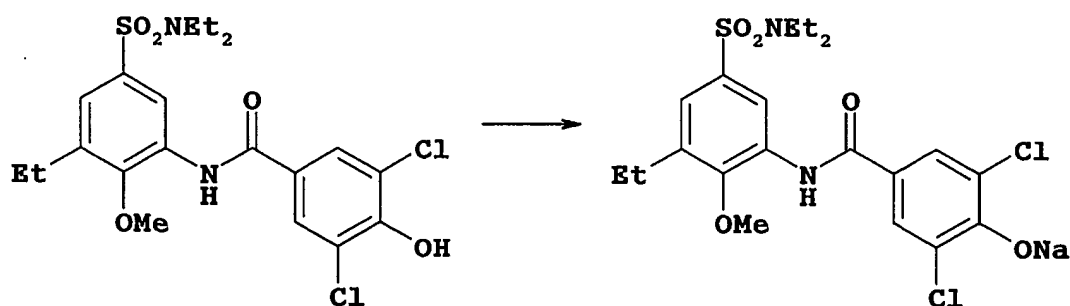


前述の実施例1で得られた化合物（217 mg）のテトラヒドロフラン（6 ml）及び水（4 ml）混合溶媒に、炭酸水素カリウム（46 mg）を加え、室温中1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、乾燥することにより白色
 20 アモルファスの表題化合物（234 mg、定量的）を得た。

実施例 3

ナトリウム 2, 6-ジクロロ-4-[N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)カルバモイル]フェノキシドの合成

5 工程 7)

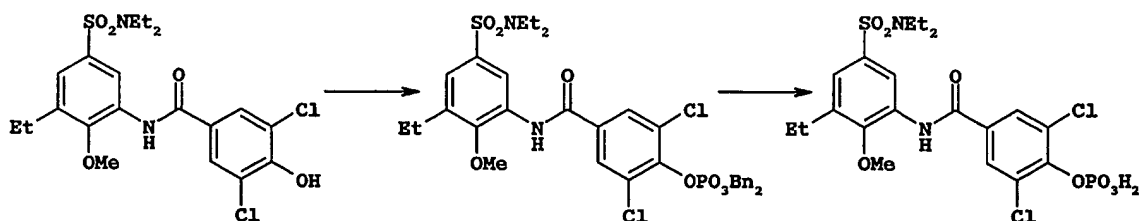


前述の実施例 1 で得られた化合物 (71 mg) のテトラヒドロフラン (6 ml) 及び水 (4 ml) 混合溶媒に、炭酸水素ナトリウム (12 mg) を加え、室温中 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、乾燥することにより白色
10 アモルファスの表題化合物 (74 mg、定量的) を得た。

実施例 4

リン酸 2, 6-ジクロロ-4-[N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)カルバモイル]フェニルの合成

15 工程 7)



1) 前述の実施例 1 で得られた化合物 (74 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (20 mg) 及びテトラベンジルピロホスフェート (171 mg) を加え、室温中終夜攪拌した。反応液に水を

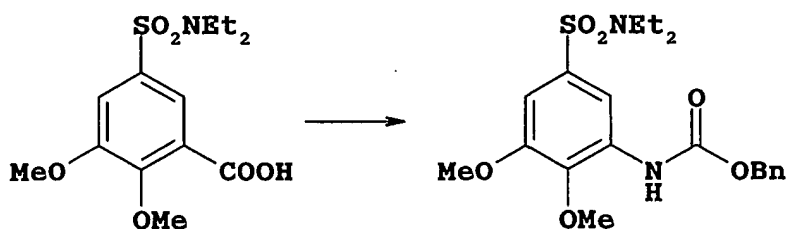
加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（PTLC）（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝１：１）で精製することにより淡黄色油状物の化合物（７．８８ｇ、収率６１％）を得た。

２） 上記１）で得られた化合物（６６ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍｌ）溶液に、アルゴン雰囲気下、７．５％パラジウム炭素（７ｍｇ）を加え、室温中常圧で水素ガスを添加し、３０分間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルム－酢酸エチル－ヘキサンで再結晶化することにより淡桃色固体の表題化合物（３４ｍｇ、収率６８％）を得た。

実施例 5

３，５－ジクロロ－Ｎ－（５－ジエチルスルファモイル－２，３－ジメトキシフェニル）－４－ヒドロキシベンズアミドの合成

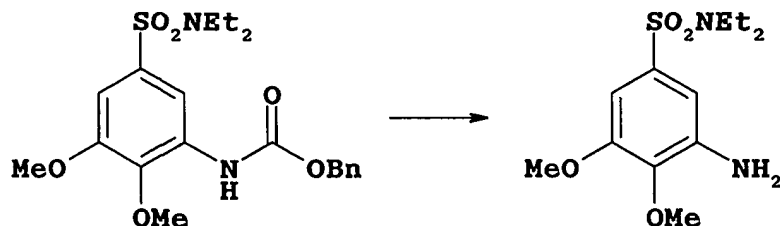
工程 3)



前述の製造例 2 で得られた粗生成物（４．４４ｇ）のトルエン（３０ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（２．２ｍｌ）及びジフェニルホスホリルアジド（３．３ｍｌ）を加え、２時間加熱還流した。放冷後、室温中ベンジルアルコール（１．９１ｍｌ）を加え、終夜加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝１：４）で精製することにより淡黄色油状物の化合物（４．５８ｇ、収率２０％）を得た。

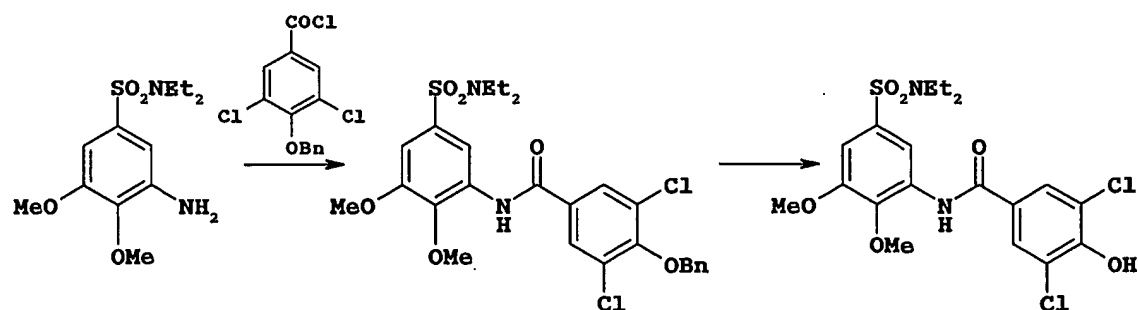
工程４）



上記工程３）で得られた化合物（１．６７ｇ）の酢酸エチル（３０ｍｌ）溶液に、アルゴン雰囲気下、１０％パラジウム炭素（１６２ｍｇ）を加え、室温中常圧で水素ガスを添加し、３時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、減圧濃縮することにより白色固体の化合物（９９５ｍｇ、収率８７％）を得た。

10

工程２）



１） 上記工程４）で得られた化合物（１７９ｍｇ）のジクロロメタン（１５ｍｌ）溶液に、氷冷下、ピリジン（０．１５ｍｌ）及び前述の製造例３で得られた粗生成物（２５７ｍｇ）を加え、室温中終夜攪拌した。反応液に水を加え、有機層を抽出した。水層をクロロホルムで抽出し、先の有機層とあわせ、１０％クエン酸水溶液、水、１Ｎ水酸化ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をシリ

15

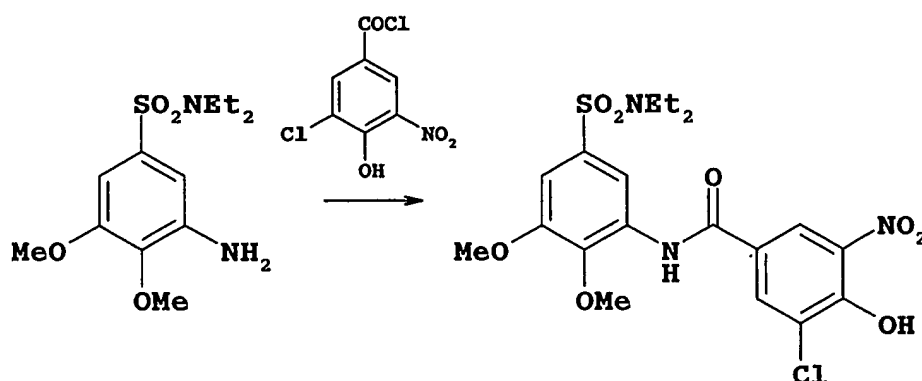
カゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝１：５～１：２）で精製することにより白色固体の化合物（２８７ｍｇ、収率８２％）を得た。

２） 上記１）で得られた化合物（２８４ｍｇ）のテトラヒドロフラン（３０ｍｌ）溶液に、アルゴン雰囲気下、１０％パラジウム炭素（６２ｍｇ）を加え、室温中常圧で水素ガスを添加し、１０分間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、減圧濃縮をした。得られた残渣を酢酸エチル－ヘキサンで再結晶化することにより白色固体の表題化合物（２２３ｍｇ、収率９３％）を得た。

10

実施例 6

３－クロロ－Ｎ－（５－ジエチルスルファモイル－２，３－ジメトキシフェニル）－４－ヒドロキシ－５－ニトロベンズアミドの合成
工程２）



15

前述の実施例５の工程４）で得られた化合物（６６１ｍｇ）のクロロホルム（１０ｍｌ）溶液に、前述の製造例４で得られた粗生成物（５４１ｍｇ）を加え、２時間加熱還流した。反応液をクロロホルムで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル－ヘキサンで再結晶化することにより淡黄色結晶の表題化合物

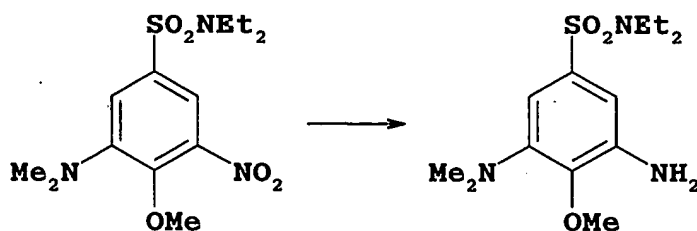
20

(986 mg、収率88%)を得た。

実施例 7

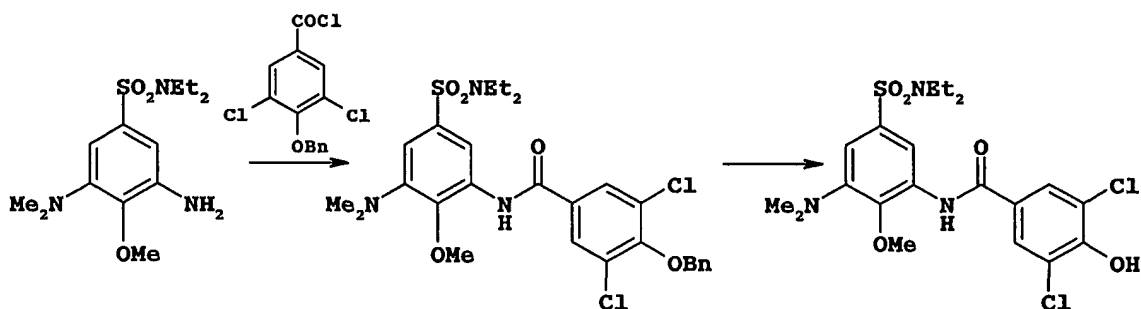
3, 5-ジクロロ-N-[5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-
5 3-ジメチルアミノフェニル]-4-ヒドロキシベンズアミドの合成

工程 1)



前述の製造例 5 で得られた化合物 (148 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、7.5%パラジウム炭素 (15 mg) を加え、室温中常圧で水素ガスを添加し、24時間攪拌した。反応液をセラ
10 イトで濾過した後、減圧濃縮した。得られた残渣を減圧濃縮することにより無色油状物の粗生成物 (156 mg) を得た。

工程 2)



15 1) 上記工程 1) で得られた化合物 (540 mg) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、氷冷下、ピリジン (0.45 ml) 及び前述の製造例 3 で得られた粗生成物 (672 mg) を加え、室温中終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、有機層を抽出した。また、水層をクロロホルムで抽出し、先の有機層とあわせ、10%クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、飽和食塩

水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝１：３）で精製することにより無色アモルファスの化合物（１．０１ｇ、収率９７％）を得た。

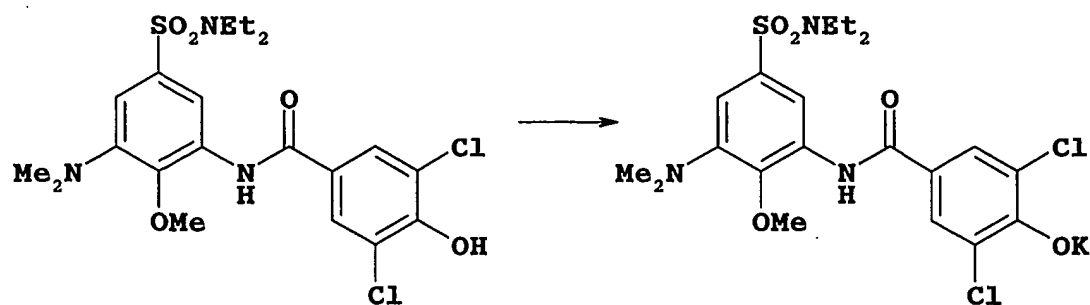
- 5 ２） 上記１）で得られた化合物（１．０１ｇ）のトルエン（２０ｍｌ）溶液に、トリフルオロ酢酸（２０ｍｌ）を加え、８０℃で２時間加熱攪拌した。減圧濃縮後、トルエンで共沸し、得られた残渣を酢酸エチル－ヘキサンで再結晶することにより白色固体の表題化合物（８１２ｍｇ、収率９５％）を得た。

10

実施例 8

カリウム ２，６－ジクロロ－４－[N－（５－ジエチルスルファモイル－２－メトキシ－３－ジメチルアミノフェニル）カルバモイル] フェノキシドの合成

15 工程 7)

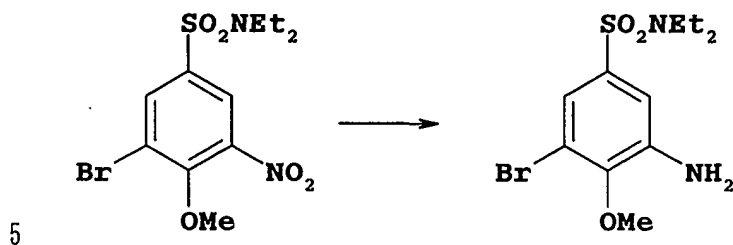


- 前述の実施例 7 で得られた化合物（１５１ｍｇ）のテトラヒドロフラン（６ｍｌ）、メタノール（２ｍｌ）及び水（４ｍｌ）混合溶液に、炭酸水素カリウム（２９ｍｇ）を加え、室温中３時間攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、乾燥することにより橙色アモルファスの表題化合物（２３４ｍｇ、収率９９％）を得た。
- 20

実施例 9

N-(3-ブromo-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)-3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアミドの合成

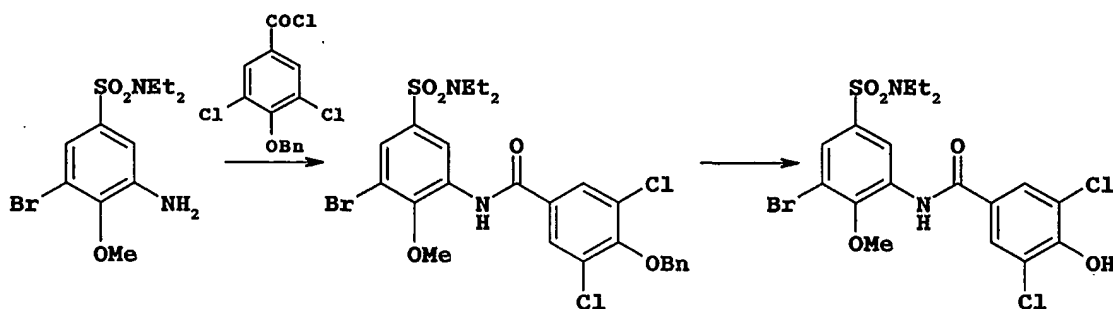
工程 1)



前述の製造例 6 で得られた化合物 (184 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に、塩化スズ (II) 二水和物 (565 mg) を加え、0.5 時間加熱還流した。加熱還流後、反応液を減圧濃縮し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより黄色油状物の粗生成物 (172 mg) を得た。

10

工程 2)



1) 上記工程 1) で得られた化合物及び前述の製造例 3 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 5 の工程 2) の 1) と同様に処理することにより白色固体の化合物 (収率 72%) を得た。

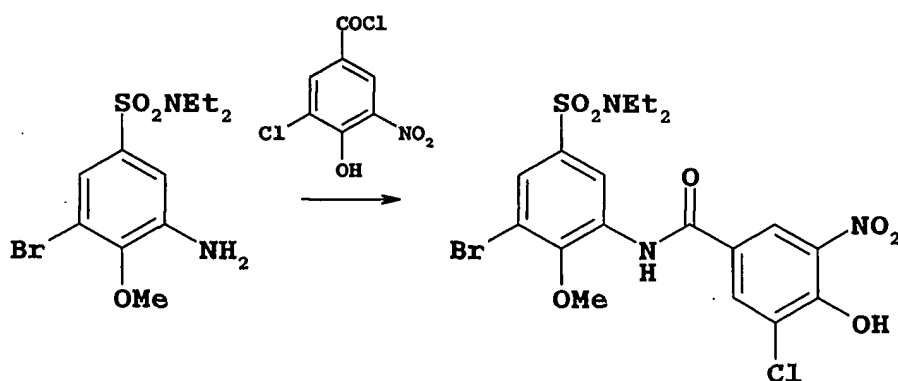
15

2) 上記 1) で得られた化合物を用いて、前述の実施例 5 の工程 2) の 2) と同様に処理することにより白色固体の表題化合物 (収率 84%) を得た。

実施例 10

N-(3-ブromo-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)
)-3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドの合成

5 工程 2)



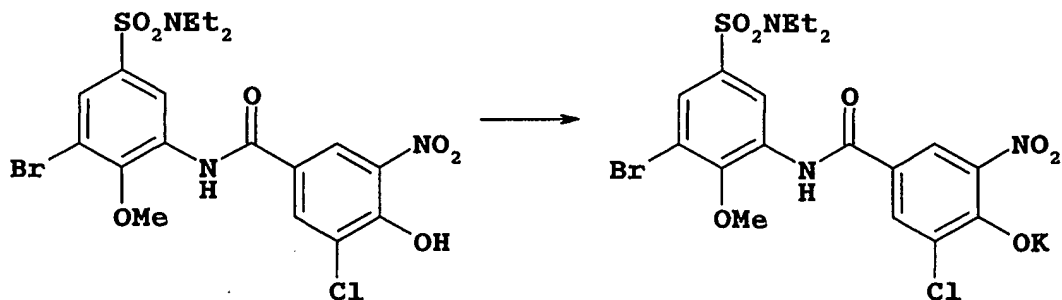
前述の実施例 5 の工程 1) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することにより黄色固体の表題化合物 (収率 66%) を得た。

10

実施例 11

カリウム 4-[N-(3-ブromo-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)カルバモイル]-2-クロロ-6-ニトロフェノキシドの合成

15 工程 7)

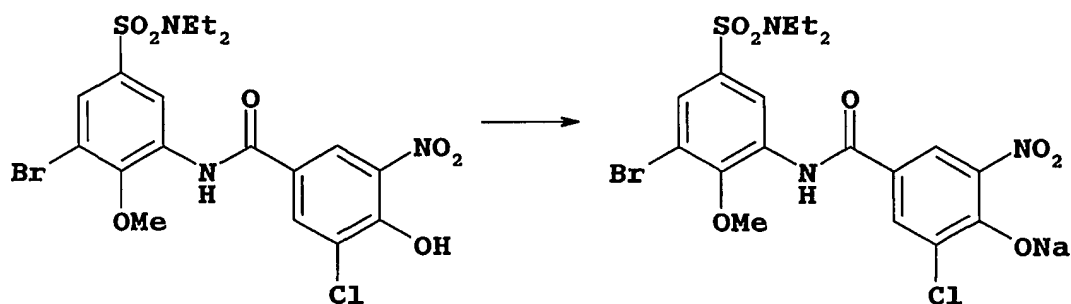


前述の実施例 10 で得られた化合物を用いて、前述の実施例 2 と同様に処理することにより橙色固体の表題化合物（定量的）を得た。

実施例 12

- 5 ナトリウム 4- [N- (3-ブromo-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル) カルバモイル] -2-クロロ-6-ニトロフェノキシドの合成

工程 7)

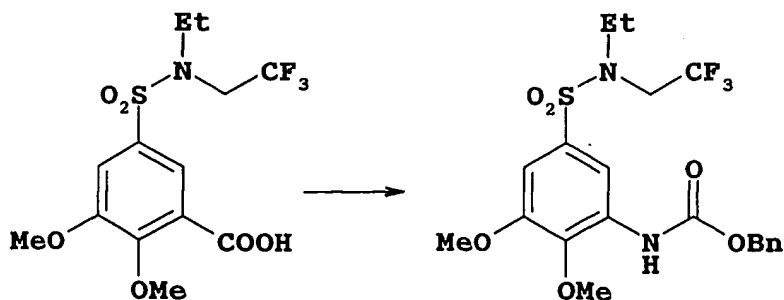


- 10 前述の実施例 10 で得られた化合物を用いて、前述の実施例 3 と同様に処理することにより橙色固体の表題化合物（定量的）を得た。

実施例 13

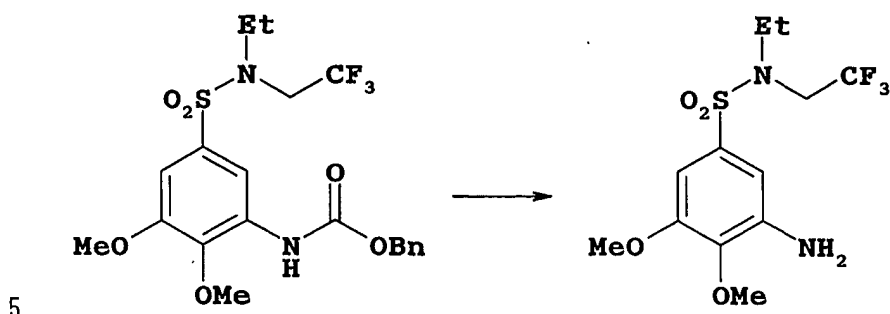
- 15 3-クロロ-N- [5- [N-エチル-N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) スルファモイル] -2, 3-ジメトキシフェニル] -4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドの合成

工程 3)



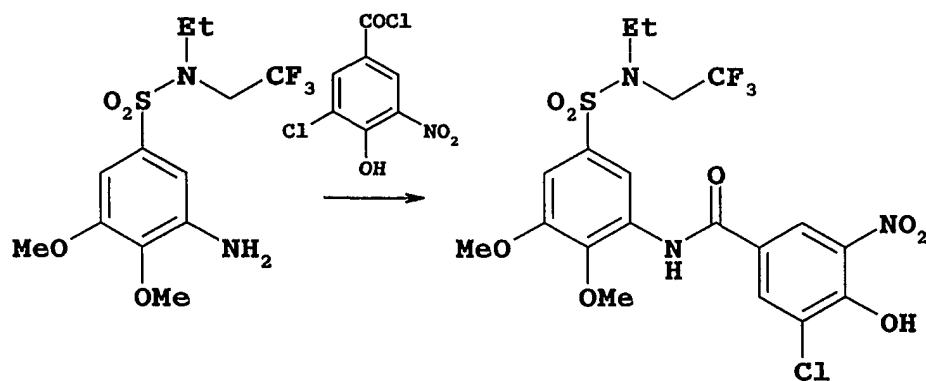
前述の製造例 7 で得られた化合物及びベンジルアルコールを用いて、前述の実施例 5 の工程 3) と同様に処理することにより無色油状物の粗生成物を得た。

工程 4)



上記工程 3) で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 5 の工程 4) と同様に処理することにより無色油状物の化合物 (収率 72%) を得た。

工程 2)



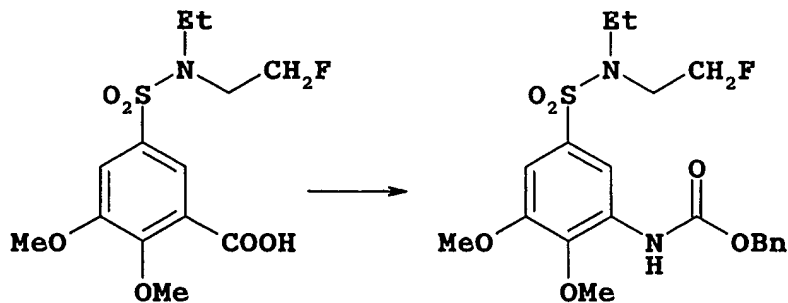
10 上記工程 4) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することにより淡黄色固体の表題化合物 (収率 95%) を得た。

実施例 14

15 3-クロロ-N-[5-[N-エチル-N-(2-フルオロエチル)スルファモイル]-2,3-ジメトキシフェニル]-4-ヒドロキシー-5-ニト

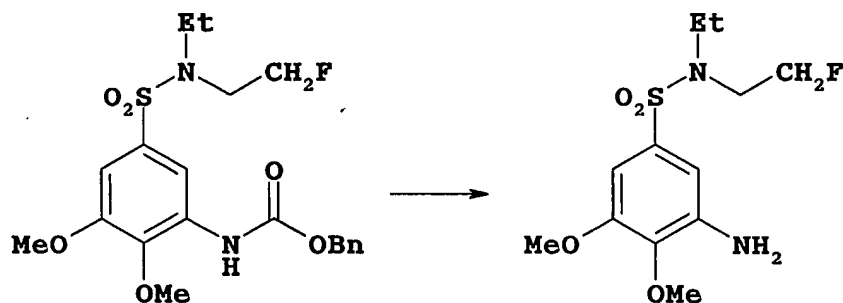
ロベンズアミドの合成

工程 3)



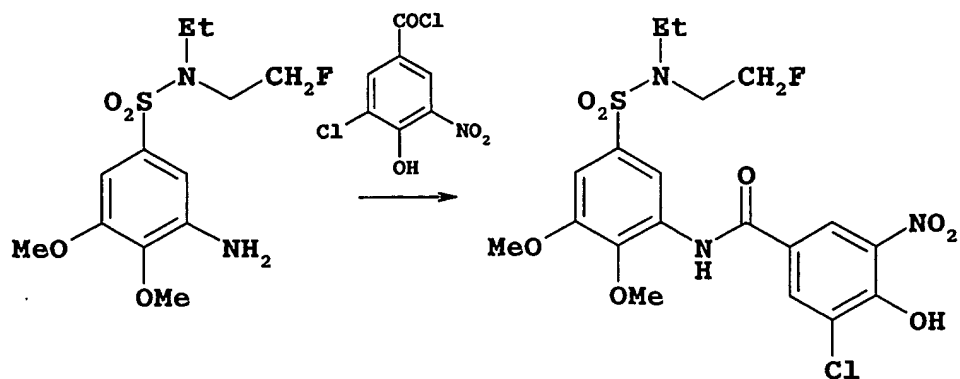
前述の製造例 8 で得られた化合物及びベンジルアルコールを用いて、前述
5 の実施例 5 の工程 3) と同様に処理することにより無色油状物の粗生成物を
得た。

工程 4)



上記工程 3) で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 5 の工程 4) と
10 同様に処理することにより無色油状物の化合物 (収率 59%) を得た。

工程 2)

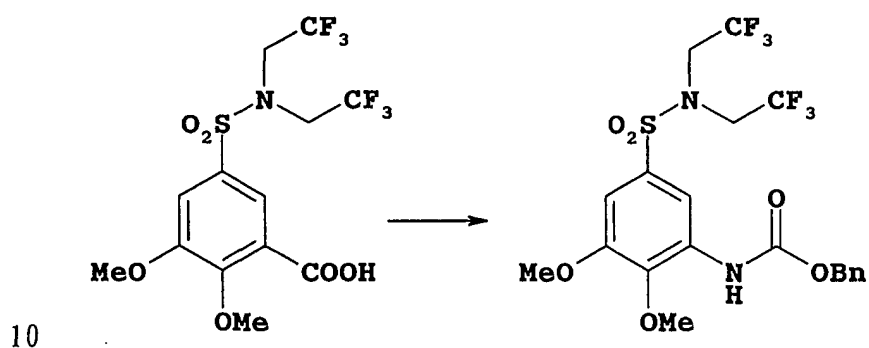


上記工程 4) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することにより淡黄色固体の表題化合物（収率 90 %）を得た。

5 実施例 15

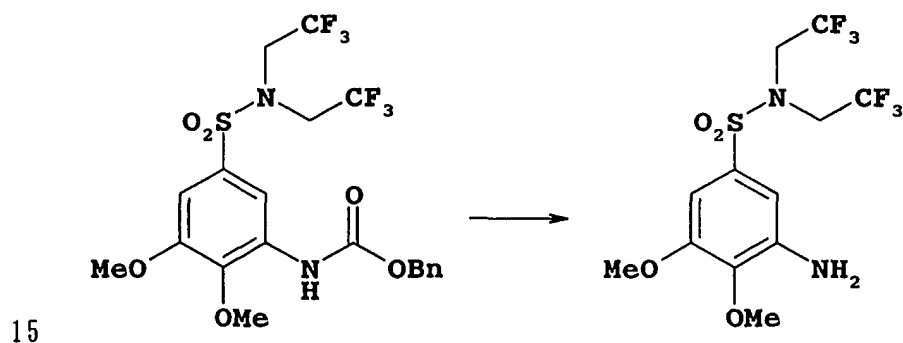
3-クロロ-N-[5-[N,N-ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル]-2,3-ジメトキシフェニル]-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドの合成

工程 3)



前述の製造例 9 で得られた化合物及びベンジルアルコールを用いて、前述の実施例 5 の工程 3) と同様に処理することにより白色固体の粗生成物を得た。

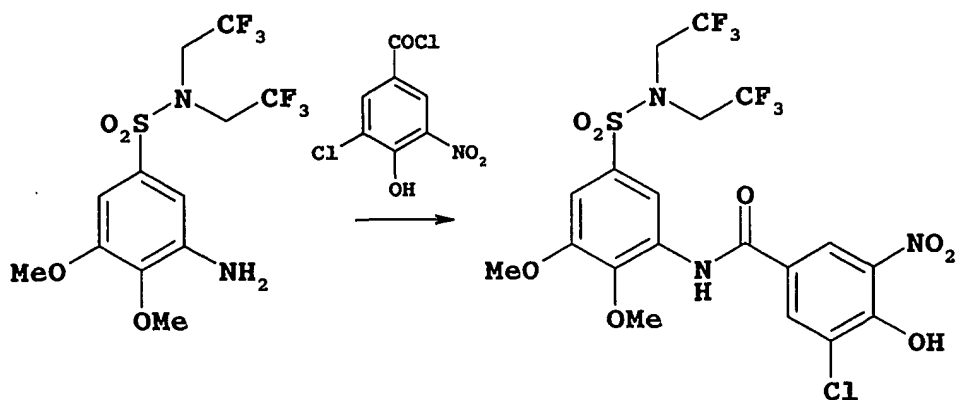
工程 4)



上記工程 3) で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 5 の工程 4) と

同様に処理することにより白色固体の化合物（収率 51 %）を得た。

工程 2)

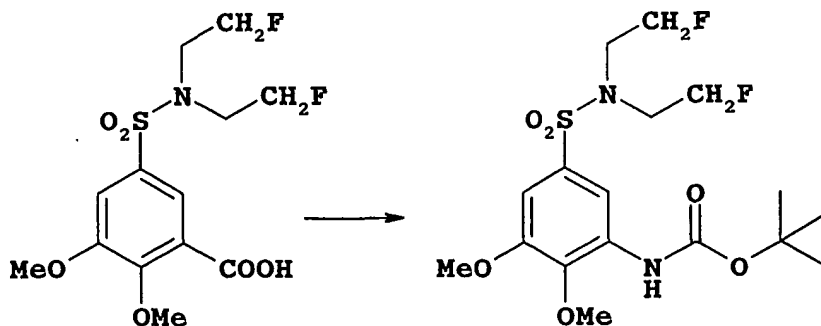


上記工程 4) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を
5 用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することにより淡黄色固体の表題化合物（収率 38 %）を得た。

実施例 16

3-クロロ-N-[5-[N,N-ビス(2-フルオロエチル)スルファ
10 モイル]-2,3-ジメトキシフェニル]-4-ヒドロキシ-5-ニトロベ
ンズアミドの合成

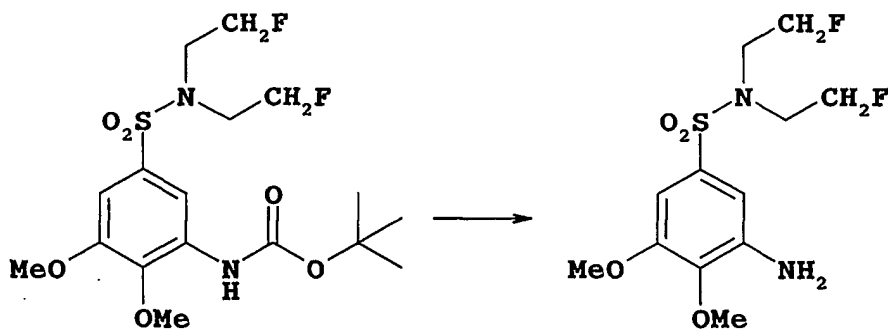
工程 3)



前述の製造例 10 で得られた化合物及び tert-ブチルアルコールを
15 用いて、前述の実施例 5 の工程 3) と同様に処理することにより無色油状物

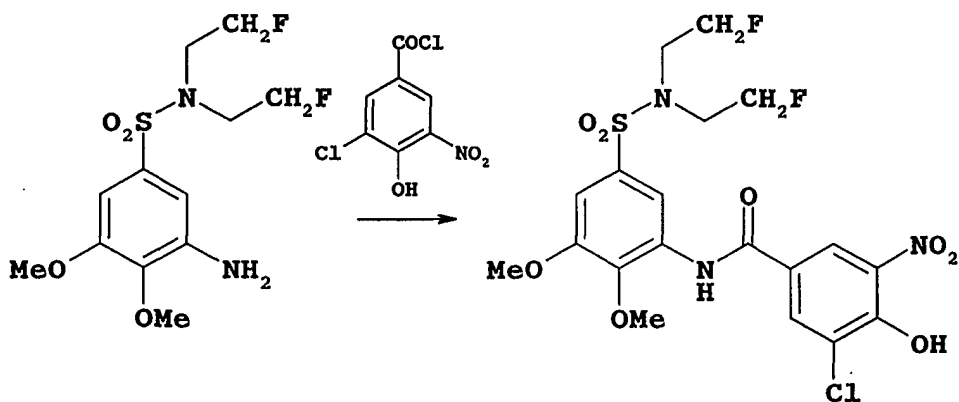
の化合物（収率 64 %）を得た。

工程 4)



上記工程 3) で得られた化合物 (179 mg) の酢酸エチル (3 ml) 溶
 5 液に、氷冷下、4 N 塩酸 - 酢酸エチル (3 ml) を加え、室温中 2 時間攪拌
 した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、
 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム
 で乾燥後、減圧濃縮することにより無色油状物の化合物 (132 mg、収率
 96 %) を得た。

10 工程 2)

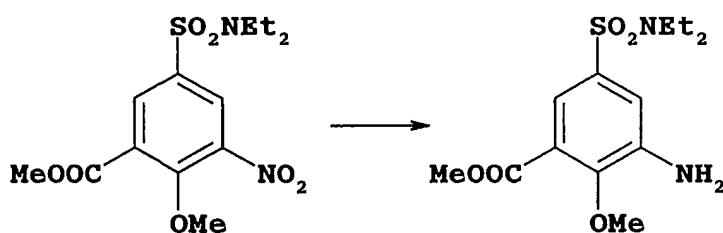


上記工程 4) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することにより淡黄色固体の表題化合物（収率 80 %）を得た。

実施例 17

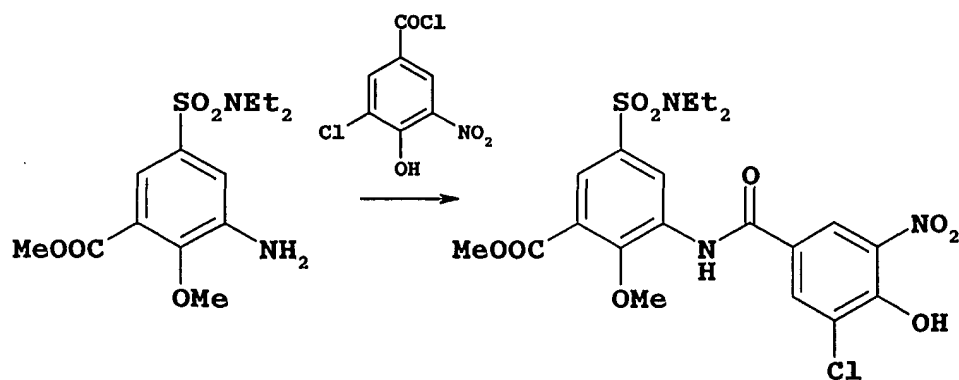
3-クロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドの合成

5 工程 1)



前述の製造例 12 で得られた化合物のエタノール (12 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) 及び水 (3 ml) の混合溶液に、還元鉄 (70 mg) 及び塩化アンモニア (62 mg) を加え、終夜加熱還流した。加熱還流後、
10 反応液をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、濾過し、減圧濃縮することにより黄色油状物の粗生成物 (72 mg) を得た。

工程 2)



15

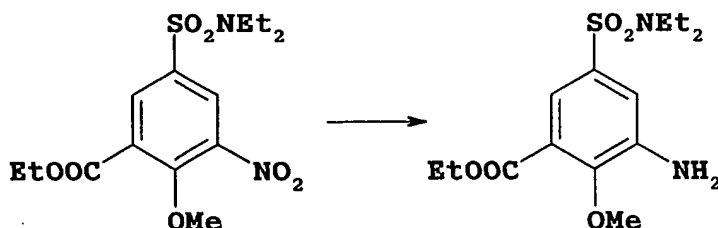
上記工程 1) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することにより黄土色固体の表題化合

物（収率 71%）を得た。

実施例 18

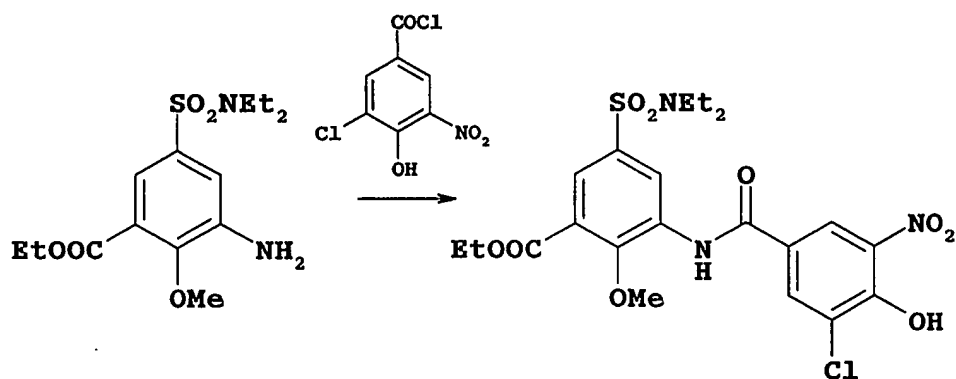
3-クロロ-N-(3-エトキシカルボニル-5-ジエチルスルファモイ
5 ル-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドの
合成

工程 1)



前述の製造例 13 で得られた化合物を用いて、前述の実施例 17 の工程 1
10)と同様に処理することにより黄色油状物の粗生成物を得た。

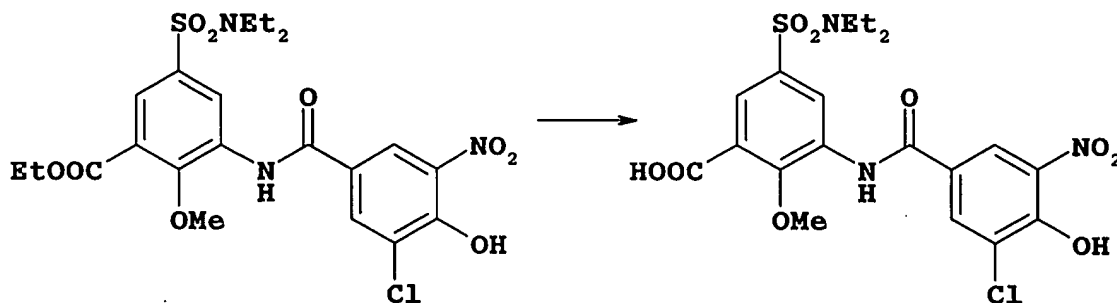
工程 2)



上記工程 1) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することにより黄土色固体の表題化合物
15 物（収率 89%）を得た。

実施例 19

N-(3-カルボキシ-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)-3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドの合成



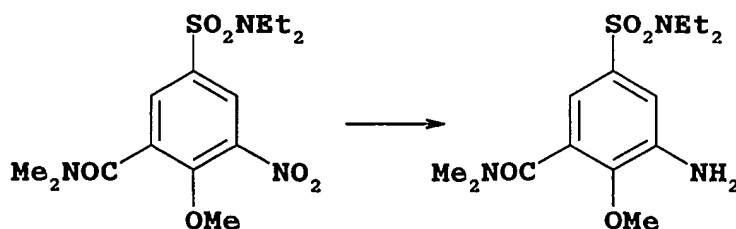
前述の実施例 18 で得られた化合物 (215 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 及びメタノール (4 ml) 混合溶液に、4 N 水酸化リチウム水溶液 (1 ml) を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、1 N 塩酸を加え、析出した結晶を濾過した。得られた結晶を水洗後、減圧乾燥することにより黄色固体の表題化合物 (178 mg、収率 87%) を得た。

10

実施例 20

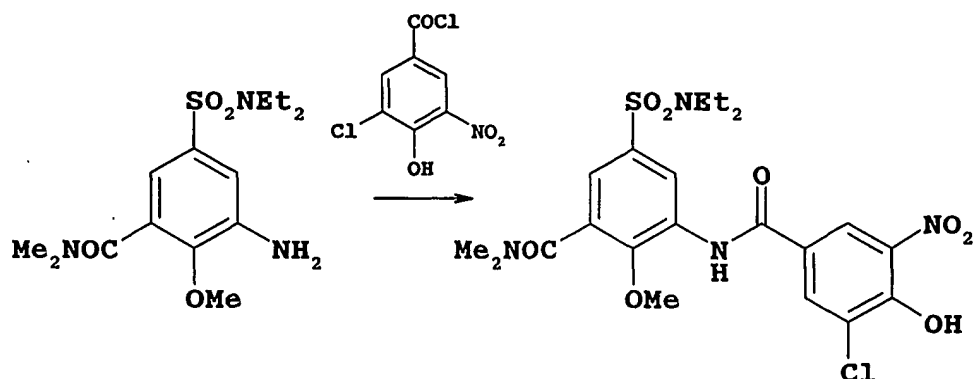
3-クロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3-ジメチルカルバモイルフェニル)-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドの合成

15 工程 1)



前述の製造例 14 で得られた化合物を用いて、前述の実施例 17 の工程 1) と同様に処理することにより黄色固体の化合物 (収率 96%) を得た。

工程 2)



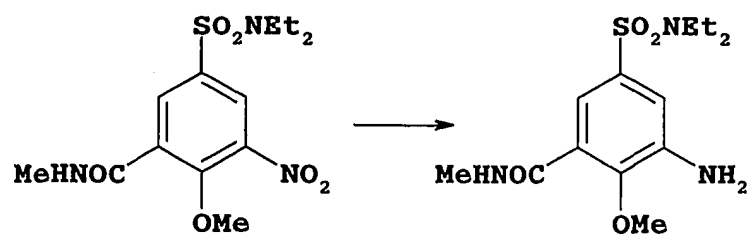
上記工程 1) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することにより黄色固体の表題化合物 (収率 88%) を得た。

5

実施例 21

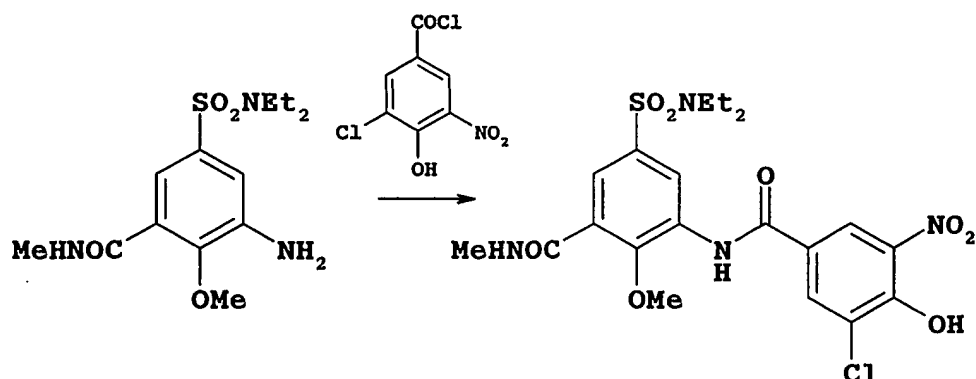
3-クロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3-メチルカルバモイルフェニル)-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドの合成

10 工程 1)



前述の製造例 15 で得られた化合物を用いて、前述の実施例 17 の工程 1) と同様に処理することにより白色固体の粗生成物を得た。

工程 2)

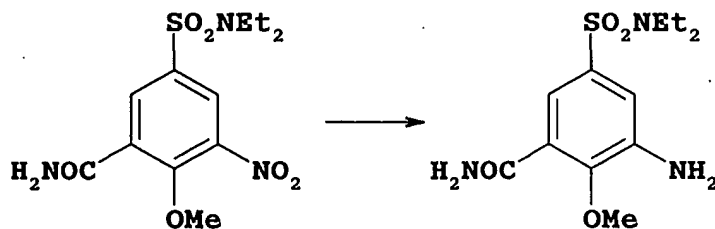


上記工程 1) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することにより黄土色固体の表題化合物（収率 76%）を得た。

5

実施例 22

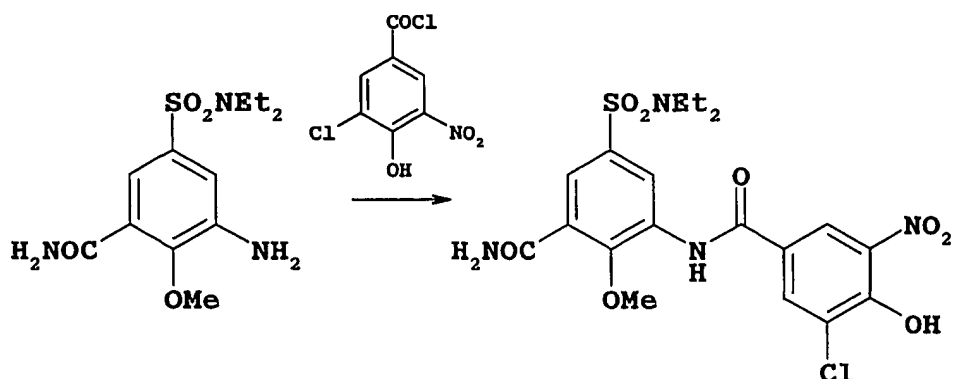
N-(3-カルバモイル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)-3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドの合成
工程 1)



10

前述の製造例 16 で得られた化合物を用いて、前述の実施例 17 の工程 1) と同様に処理することにより白色固体の粗生成物を得た。

工程 2)



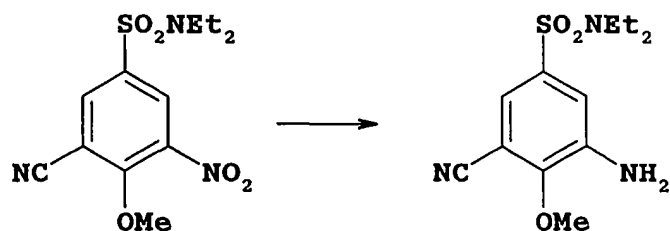
上記工程 1) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することにより白色固体の表題化合物（収率 66%）を得た。

5

実施例 23

3-クロロ-N-(3-シアノ-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドの合成

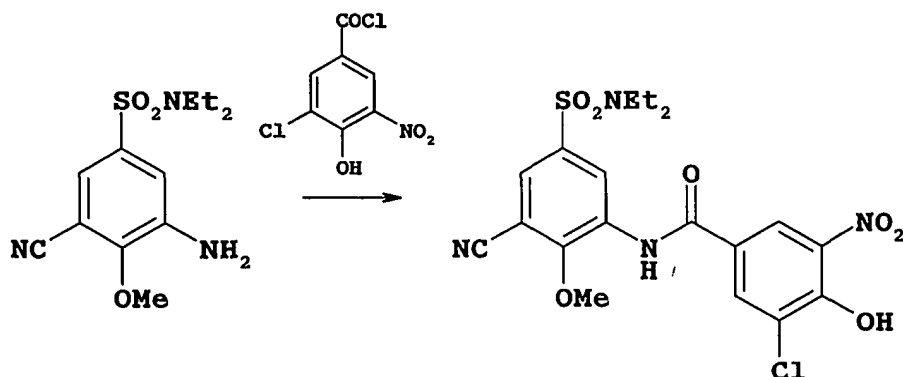
工程 1)



10

前述の製造例 17 で得られた化合物を用いて、前述の実施例 17 の工程 1) と同様に処理することにより黄色油状物の粗生成物を得た。

工程 2)



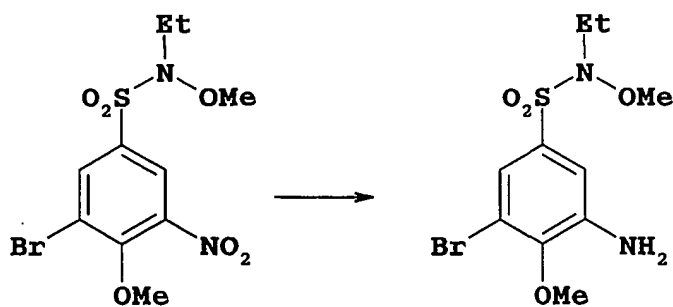
上記工程 1) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することにより黄色固体の表題化合物 (収率 39%) を得た。

5

実施例 24

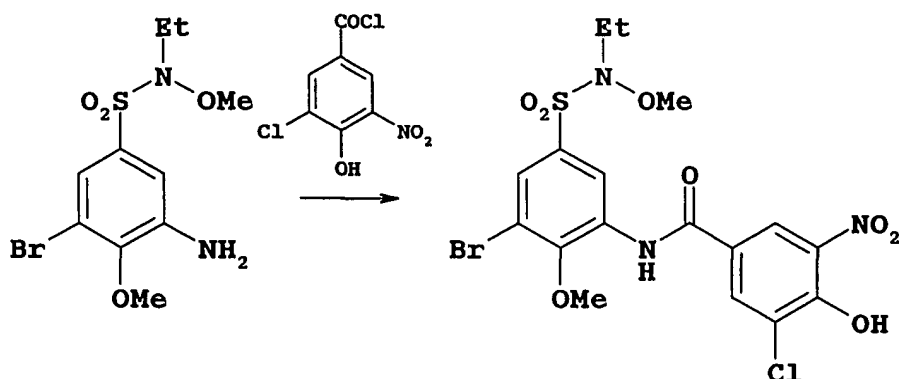
N-[3-ブromo-5-(N-エチル-N-メトキシスルファモイル)-2-メトキシフェニル]-3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミドの合成

10 工程 1)



前述の製造例 18 で得られた化合物を用いて、前述の実施例 9 の工程 1) と同様に処理することにより淡黄色油状物の化合物 (収率 84%) を得た。

工程 2)



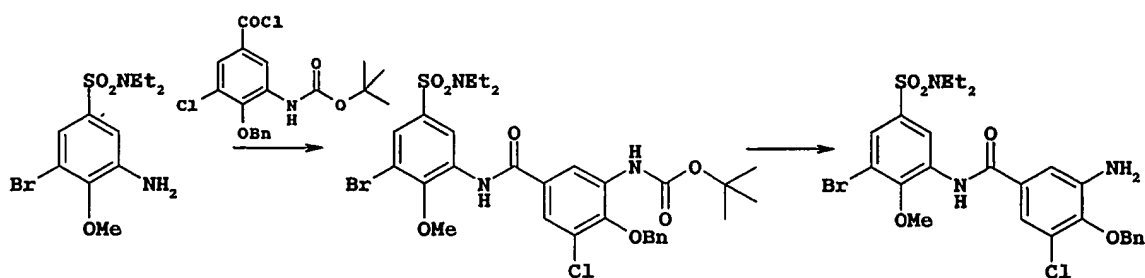
上記工程 1) で得られた化合物及び前述の製造例 4 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 6 と同様に処理することによりベージュ色固体の表題化合物（収率 84%）を得た。

5

実施例 25

N-(3-ブromo-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)-3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルスルホニルアミノベンズアミドの合成

10 工程 2)



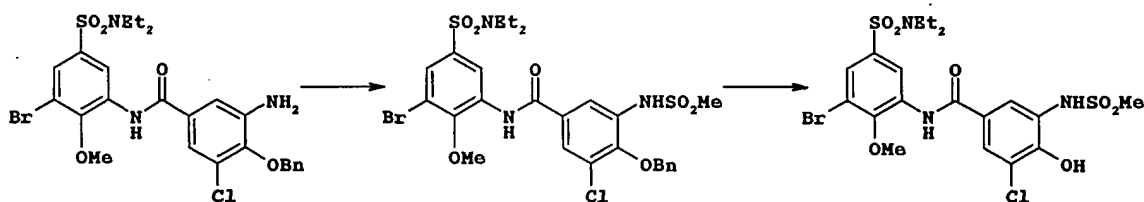
1) 前述の実施例 9 の工程 1) で得られた化合物及び 4-ベンジルオキシ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-クロロベンゾイルクロライドを用いて、前述の実施例 5 の工程 2) の 1) と同様に処理することにより淡黄色アモルファスの化合物（収率 65%）を得た。

15

2) 上記 1) で得られた化合物 (400 mg) の酢酸エチル (3 ml)

溶液に、4 N塩酸－酢酸エチル（6 m l）を加え、室温中終夜攪拌した。析出した結晶を濾過し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製することにより無色油状物の化合物（125 mg、収率36%）を得た。

工程9)



1) 上記工程2)で得られた化合物（146 mg）のクロロホルム（5 m l）溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロライド（0.03 m l）、ピリジン（0.05 m l）及びジメチルアミノピリジン（触媒量）を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製することにより無色アモルファスの化合物（104 mg、収率67%）を得た。

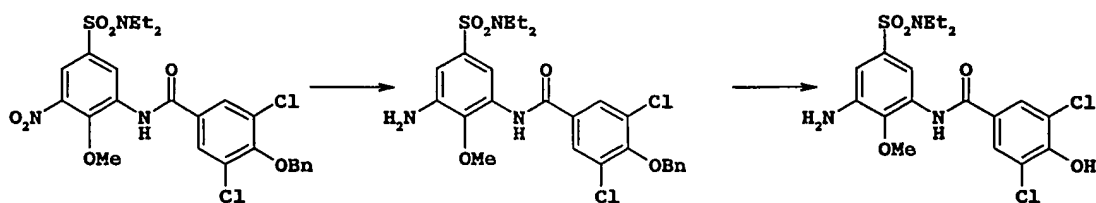
2) 上記1)で得られた化合物を用いて、前述の実施例5の工程2)の2)と同様に処理することによりベージュ色アモルファスの表題化合物（収率64%）を得た。

20

実施例26

N-(3-アミノ-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)-3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアミドの合成

工程 1 2)



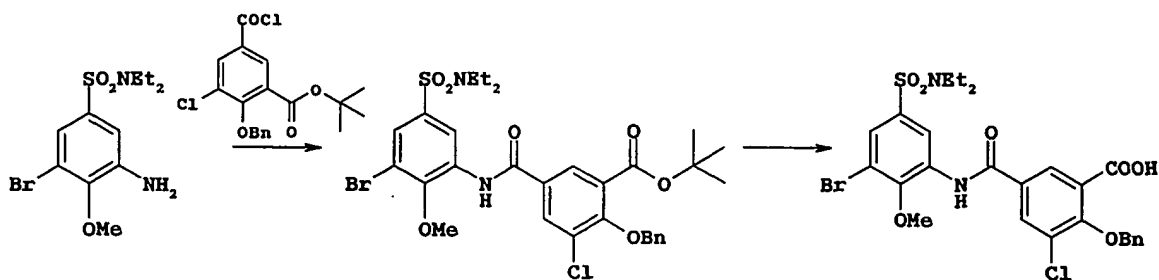
- 1) 前述の実施例 5 の工程 2) の 1) と同様にして得られた 4-ベンジルオキシ-3, 5-ジクロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2-メ
 5 トキシ-ニトロフェニル)ベンズアミド (215 mg) のエタノール (12 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) 及び水 (4 ml) 混合溶液に、亜二
 チオン酸ナトリウム (321 mg) を加え、20 分間加熱還流した。加熱還
 流後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製することにより白色固体
 10 の化合物 (95 mg、収率 46%) を得た。

2) 上記 1) で得られた化合物を用いて、前述の実施例 5 の工程 2) の 2) と同様に処理することにより淡黄色固体の表題化合物 (収率 99%) を得た。

15 実施例 27

N-(3-ブromo-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)-3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-エトキシカルボニルベンズアミドの合成

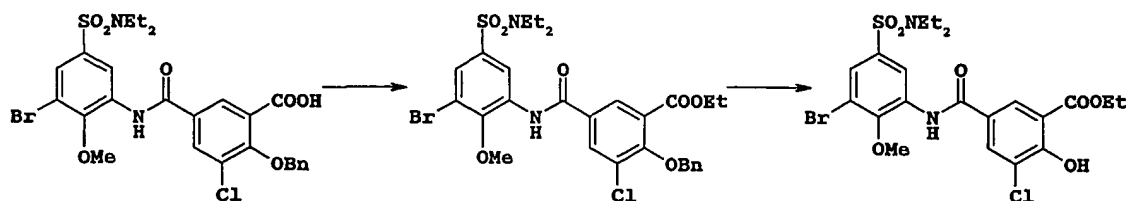
工程 2)



1) 前述の実施例 9 の工程 1) で得られた化合物及び 4-ベンジルオキシ
 シー 3-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロベンゾイル クロラ
 イドを用いて、前述の実施例 5 の工程 2) の 1) と同様に処理することによ
 り無色結晶の化合物（収率 73%）を得た。

2) 上記 1) で得られた化合物を用いて、前述の実施例 25 の工程 2)
 の 2) と同様に処理することにより白色固体の化合物（収率 78%）を得た。

工程 10)



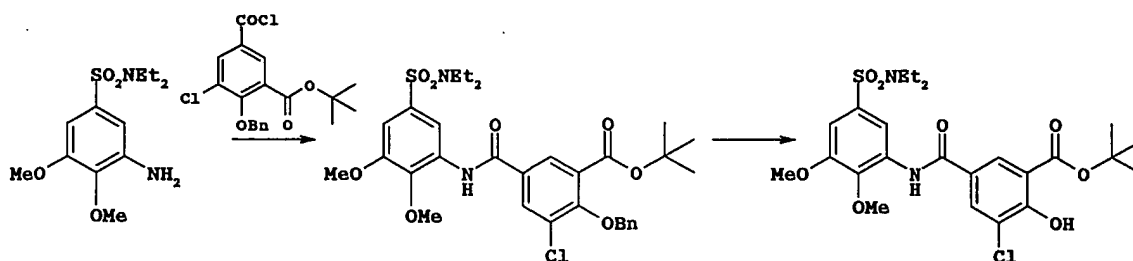
1) 上記工程 2) で得られた化合物を用いて、前述の製造例 13 と同様
 に処理することにより白色固体の化合物（収率 47%）を得た。

2) 上記 1) で得られた化合物を用いて、前述の実施例 5 の工程 2) の 2)
) と同様に処理することにより白色の表題化合物（収率 89%）を得た。

実施例 28

3-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-N-(5-ジエチルス
 ルファモイル-2, 3-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミ
 ドの合成

工程 2)

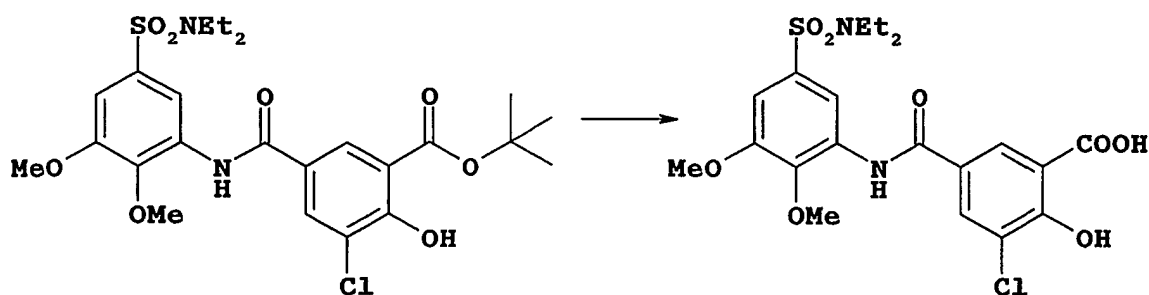


1) 前述の実施例 5 の工程 4) で得られた化合物及び 4-ベンジルオキシ-3-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロベンゾイル クロライドを用いて、前述の実施例 5 の工程 2) の 1) と同様に処理することにより無色アモルファスの化合物 (収率 80%) を得た。

2) 上記 1) で得られた化合物を用いて、前述の実施例 5 の工程 2) の 2) と同様に処理することにより白色の表題化合物 (収率 87%) を得た。

10 実施例 29

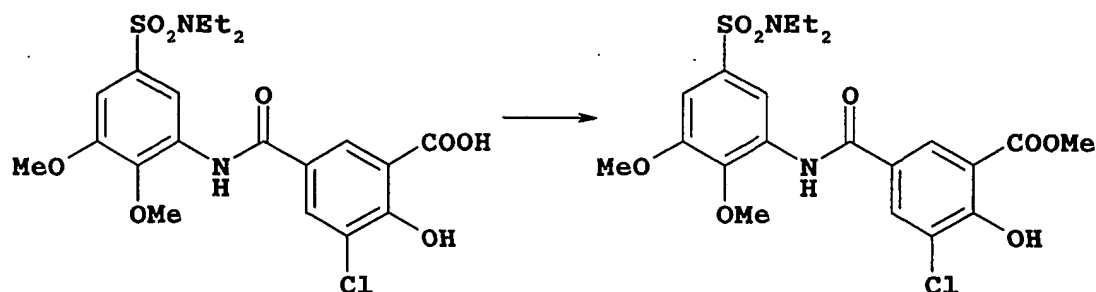
3-カルボキシ-5-クロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2,3-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミドの合成



前述の実施例 28 で得られた化合物 (87 mg) をトリフルオロ酢酸 (3 ml) に溶解し、室温中 1.5 時間攪拌した。攪拌後、減圧濃縮し、トルエンで共沸した。その後、ヘキサン-テトラヒドロフランから再結晶することにより無色結晶の表題化合物 (76 mg、収率 98%) を得た。

実施例 30

3-クロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2,3-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルベンズアミドの合成



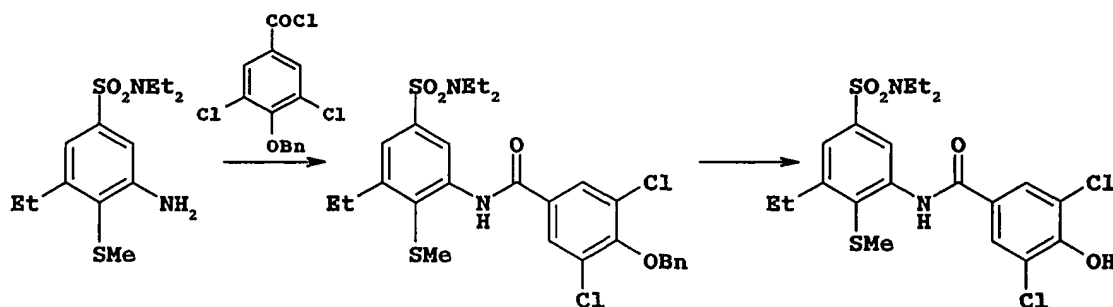
- 5 前述の実施例 29 で得られた化合物 (58 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、濃硫酸 (0.05 ml) を加え、終夜加熱還流した。加熱還流後、反応液を減圧濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣を PLTC で精製することにより黄土色固体の表題化合物 (5 mg、収率 8%) を得た。

10

実施例 31

3,5-ジクロロ-N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メチルチオフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミドの合成

工程 2)



15

- 1) 前述の実施例 7 の工程 1) と同様にして得られた 3-アミノ-5-エチル-N,N-ジエチル-4-メチルチオベンゼンスルホンアミド及び前述の製造例 3 で得られた粗生成物を用いて、前述の実施例 7 の工程 2) の 1

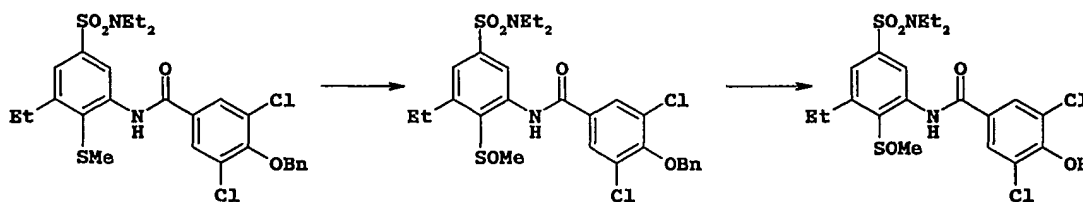
）と同様に処理することにより無色結晶の化合物（収率 89 %）を得た。

2） 上記 1）で得られた化合物を用いて、前述の実施例 7 の工程 2）の 2）と同様に処理することにより無色結晶の表題化合物（収率 95 %）を得た。

5

実施例 3 2

3, 5-ジクロロ-N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メチルスルフィニルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミドの合成
工程 1 1)



10

1） 前述の実施例 3 1 の工程 2）の 1）で得られた化合物（44 mg）のジクロロメタン（5 ml）溶液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸（41 mg）を加え、室温中 2 時間攪拌した。攪拌後、反応液にチオ硫酸ナトリウム（60 mg）を加え、更に室温中 0.5 時間攪拌した。攪拌後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を 10 %チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製することにより無色油状物の化合物（44 mg、収率 97 %）を得た。

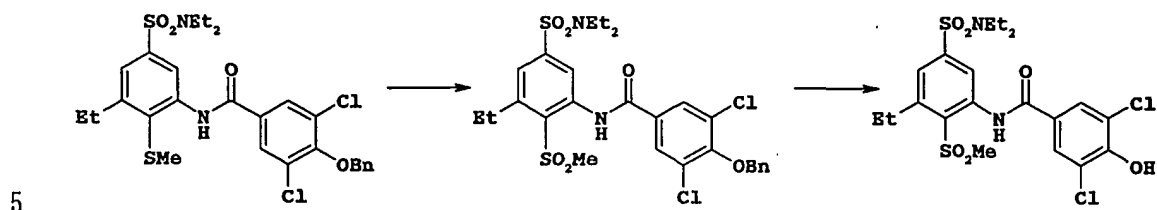
15

2） 上記 1）で得られた化合物を用いて、前述の実施例 5 の工程 2）の 2）と同様に処理することにより無色結晶の表題化合物（収率 91 %）を得た。

20

実施例 3 3

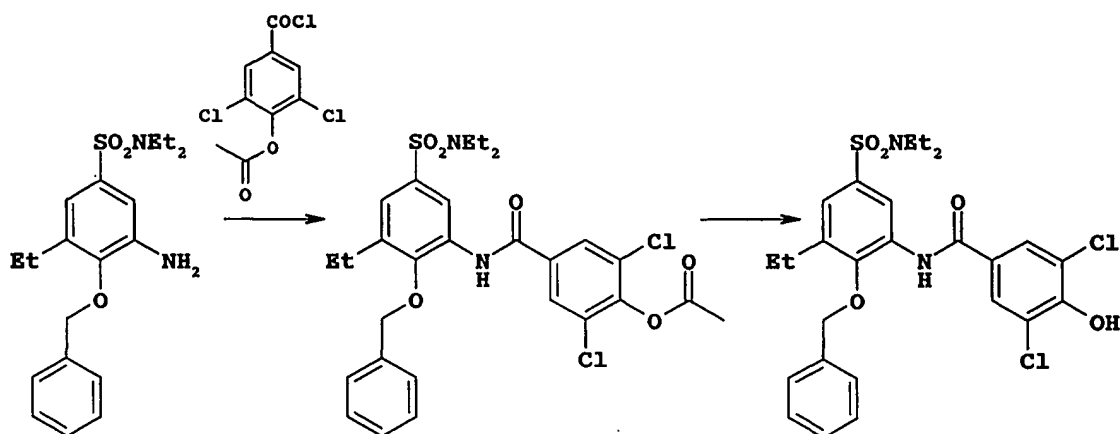
3, 5-ジクロロ-N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メチルスルホニルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミドの合成
工程 1 1)



- 1) 前述の実施例 3 1 の工程 2) の 1) で得られた化合物 (40 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (74 mg) を加え、50℃で加熱攪拌した。攪拌後、反応液にチオ硫酸ナトリウム (68 mg) を加え、更に室温中 0.5 時間攪拌した。攪拌後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製することにより無色結晶の化合物 (35 mg、収率 83%) を得た。
- 15 2) 上記 1) で得られた化合物を用いて、前述の実施例 5 の工程 2) の 2) と同様に処理することにより無色結晶の表題化合物 (定量的) を得た。

実施例 3 4

- N-(2-ベンジルオキシ-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル)-3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアミドの合成
工程 2)
- 20

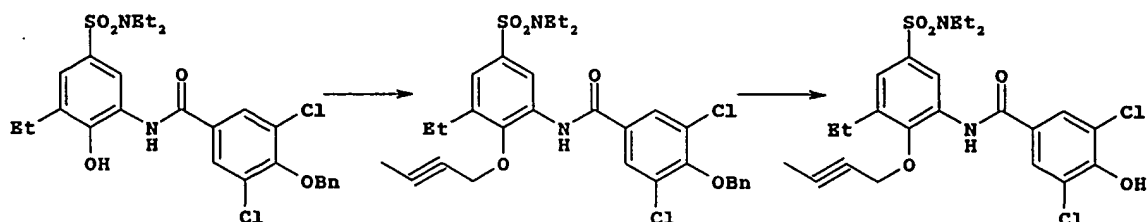


- 1) 予め合成された 3-アミノ-4-ベンジルオキシ-5-エチル-N, N-ジエチルベンゼンスルホンアミド及び4-アセチルオキシ-3, 5-ジクロロベンゾイルクロライドを用いて、前述の実施例 5 の工程 2) の 1) と同様に処理することにより乳白色固体の化合物（収率 59%）を得た。

- 2) 上記 1) で得られた化合物（96 mg）のメタノール（3 ml）及びテトラヒドロフラン（3 ml）混合溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液（0.485 ml）を加え、室温中 3 時間攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、1 N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶することにより白色アモルファスの表題化合物（56 mg、収率 63%）を得た。

実施例 35

- 15 N-[2-(2-ブチニルオキシ)-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル]-3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアミドの合成工程 6)



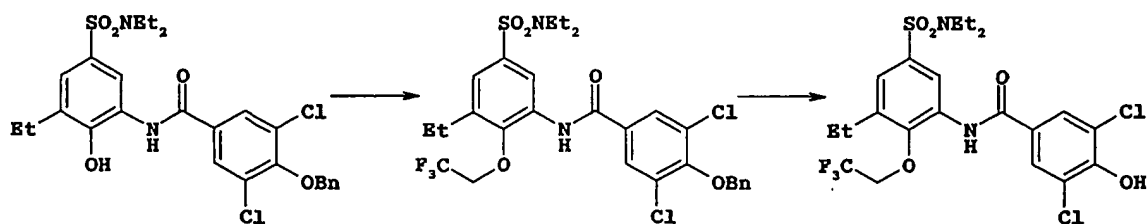
1) 前述の実施例 1 の工程 2) で得られた化合物 (150 mg) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、炭酸カリウム (60 mg) 及び 1-ブ
 5 ープロモ-2-ブチン (0.032 ml) を加え、60℃で2時間加熱攪拌した。
 攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食
 塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製
 することにより乳白色固体の化合物 (182 mg、収率 84%) を得た。

2) 上記 1) で得られた化合物を用いて、前述の実施例 7 の工程 2) の
 10 2) と同様に処理することにより白色アモルファスの表題化合物 (収率 37
 %) を得た。

実施例 36

3, 5-ジクロロ-N-[3-エチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロ
 15 エトキシ)-5-ジエチルスルファモイルフェニル]-4-ヒドロキシベン
 ズアミドの合成

工程 6)



1) 前述の実施例 1 の工程 2) で得られた化合物 (150 mg) のジメ
 20 チルホルムアミド (3 ml) 溶液に、炭酸カリウム (60 mg) 及びトリフ

ルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル (10.0 mg) を加え、60℃で2時間加熱攪拌した。攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製することにより無色アモルファスの化合物（153 mg、収率67%）を得た。

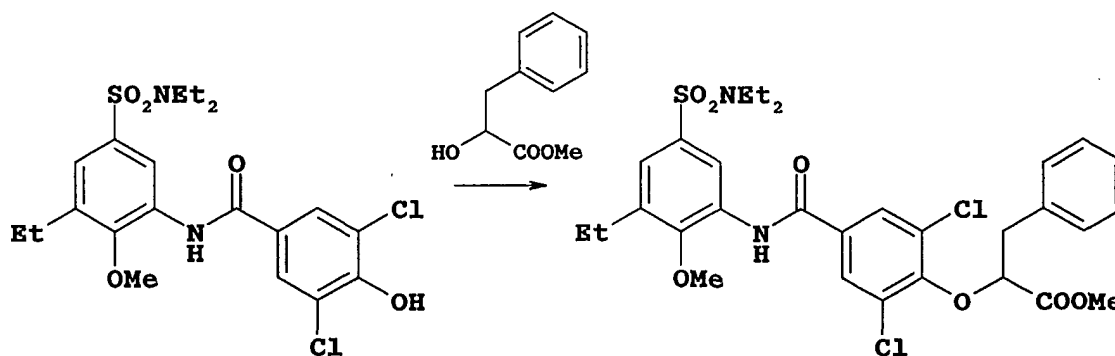
2) 上記1) で得られた化合物を用いて、前述の実施例5の工程2) の2) と同様に処理することにより白色アモルファスの表題化合物（収率78%）を得た。

10

実施例37

3, 5-ジクロロ-N-(3-エチル-5-ジエチル-2-メトキシスルファモイルフェニル)-4-(1-メトキシカルボニル-2-フェニルエトキシ)ベンズアミドの合成

15 工程8)



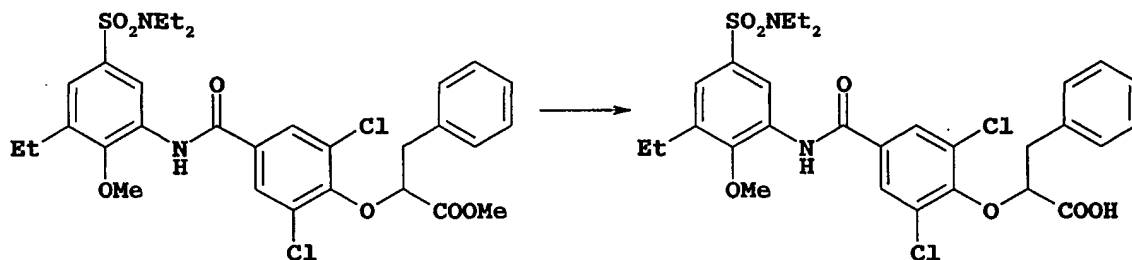
前述の実施例1で得られた化合物（142 mg）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に、氷冷下、 α -ヒドロキシ- β -フェニルプロピオン酸メチル（54 mg）、トリフェニルホスフィン（82 mg）及びジエチルアゾジカルボネート（0.049 ml）を加え、室温中終夜攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（

20

展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）で精製することにより無色アモルフアスの表題化合物（１１１ｍｇ、収率５８％）を得た。

実施例３８

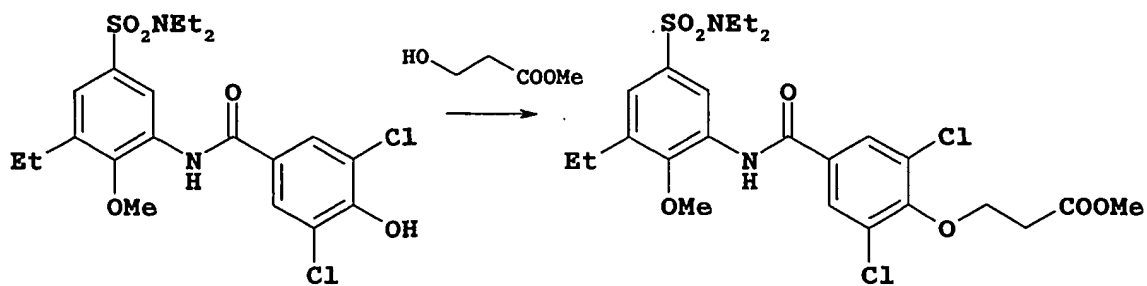
- ５ ３，５－ジクロロ－Ｎ－（３－エチル－５－ジエチル－２－メトキシスルファモイルフェニル）－４－（１－カルボキシ－２－フェニルエトキシ）ベンズアミドの合成



- 前述の実施例３８で得られた化合物（７９ｍｇ）のメタノール（２ｍｌ）
 10 及びテトラヒドロフラン（８ｍｌ）混合溶液に、氷冷下、１Ｎ水酸化リチウム水溶液（０．５ｍｌ）を加え、室温中２．５時間攪拌した。攪拌後、反応液を減圧濃縮し、１Ｎ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をヘキサン－酢酸エチルから再結晶することにより無色結晶の表題化合物（６８ｍｇ、収率
 15 ８％）を得た。

実施例３９

- ３，５－ジクロロ－Ｎ－（３－エチル－５－ジエチル－２－メトキシスルファモイルフェニル）－４－（２－メトキシカルボニルエトキシ）ベンズアミドの合成
 20 工程８）



前述の実施例 1 で得られた化合物及び β -ヒドロキシプロピオン酸メチルを用いて、前述の実施例 37 と同様に処理することにより無色油状物の表題化合物（収率 19%）を得た。

5

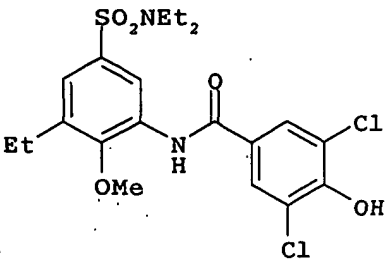
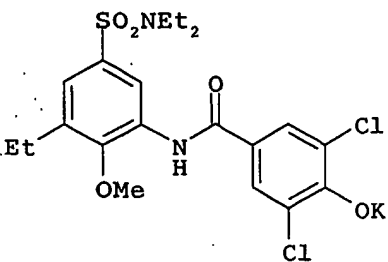
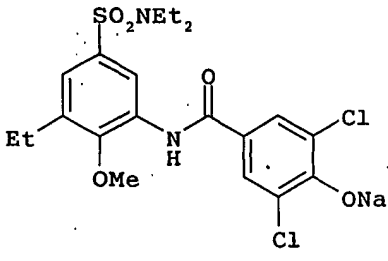
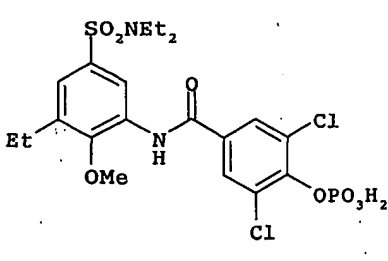
実施例 40 乃至 150

実施例 1 乃至 39 に記載の方法と同様に処理することにより第 3 表乃至第 40 表の化合物を得た。

以上、これらの実施例 1 乃至 150 で製造した化合物について、下記第 3 表乃至第 40 表に示す。なお、上記実施例及び第 3 表乃至第 40 表中において、Me はメチル基を、Et はエチル基を、及び Bn はベンジル基をそれぞれ意味するものである。

10

第3表

実施例	構造式	融 点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
1		176– 178°C	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.20 (3H, t, J=7.5Hz) 2.71 (2H, q, J=7.5Hz) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.74 (3H, s) 7.49 (1H, d, J=2.3Hz) 7.94 (1H, d, J=2.3Hz) 8.02 (2H, s) 10.0 (1H, s) 11.0 (1H, brs)	
2		162– 170°C	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.19 (3H, t, J=7.5Hz) 2.69 (2H, q, J=7.5Hz) 3.16 (4H, q, J=7.1Hz) 3.74 (3H, s) 7.36 (1H, d, J=2.3Hz) 7.69 (2H, s) 8.06 (1H, d, J=2.3Hz) 9.07 (1H, s)	
3			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.19 (3H, t, J=7.5Hz) 2.69 (2H, q, J=7.5Hz) 3.16 (4H, q, J=7.1Hz) 3.74 (3H, s) 7.37 (1H, d, J=2.3Hz) 7.70 (2H, s) 8.06 (1H, d, J=2.3Hz) 9.09 (1H, s)	
4		142– 145°C	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.20 (3H, t, J=7.5Hz) 2.72 (2H, q, J=7.5Hz) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.75 (3H, s) 7.51 (1H, d, J=2.4Hz) 7.97 (1H, d, J=2.4Hz) 8.07 (2H, s) 10.2 (1H, s)	

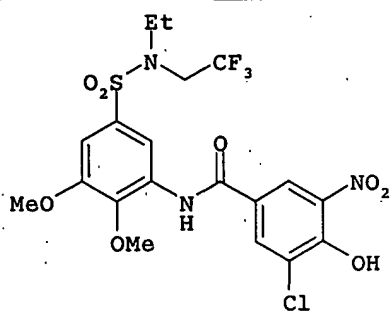
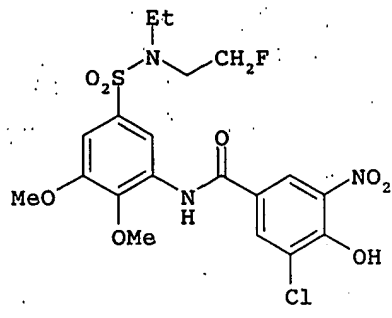
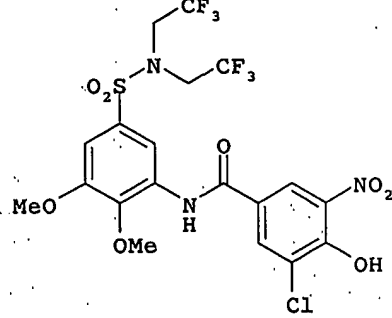
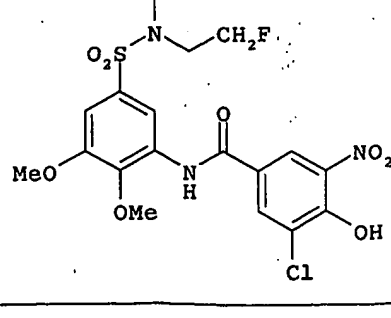
第4表

実施例	構造式	融 点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
5		208.7– 210.6°C	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 3.21 (4H, q, J=7.1Hz) 3.83 (3H, s) 3.92 (3H, s) 7.19 (1H, d, J=2.2Hz) 7.80 (1H, d, J=2.2Hz) 7.96 (2H, s) 9.81 (1H, s)	
6		186.1– 187.4°C	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=6.9Hz) 3.20 (4H, q, J=6.9Hz) 3.84 (3H, s) 3.92 (3H, s) 7.21 (1H, d, J=2.1Hz) 7.79 (1H, d, J=2.1Hz) 8.35 (1H, d, J=2.1Hz) 8.51 (1H, d, J=2.1Hz) 10.7 (1H, s)	
7		181.3– 183.3°C	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.2Hz) 2.83 (6H, s) 3.18 (4H, q, J=7.2Hz) 3.75 (3H, s) 7.05 (1H, d, J=1.8Hz) 7.76 (1H, d, J=1.8Hz) 7.99 (2H, s) 9.81 (1H, s) 10.7 (1H, s)	M+ 490
8			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 2.80 (6H, s) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.78 (3H, s) 6.94 (1H, d, J=2.2Hz) 7.64 (2H, s) 8.00 (1H, d, J=2.2Hz) 8.87 (1H, s)	M- 488 (FREE)

第5表

実施例	構造式	融 点	^1H NMR (δ) ppm	MS
9			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.81 (3H, s) 7.82 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.01 (2H, s) 8.15 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 10.18 (1H, s)	M-525
10			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.82 (3H, s) 7.83 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.17 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.35 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.53 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) 10.36 (1H, s)	M-536
11			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 3.19 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$) 3.82 (3H, s) 7.72 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 7.89 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$) 8.20 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.39 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$) 9.64 (1H, s)	M-534
12			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.82 (3H, s) 7.73 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 7.91 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) 8.19 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 8.41 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) 9.67 (1H, s)	M-534

第6表

実施例	構造式	融 点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
13			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (3H, t, J=6.9Hz) 3.25 (2H, q, J=7.2Hz) 3.84 (3H, s) 3.95 (3H, s) 4.14 (2H, q, J=9.0Hz) 7.32 (1H, d, J=2.4Hz) 7.85 (1H, d, J=1.8Hz) 8.35 (1H, d, J=2.1Hz) 8.51 (1H, d, J=2.4Hz) 10.10 (1H, s)	M- 540
14			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (3H, t, J=7.1Hz) 3.22 (2H, q, J=7.1Hz) 3.43 (1H, t, J=5.0Hz) 3.52 (1H, t, J=5.0Hz) 3.83 (3H, s) 3.93 (3H, s) 4.47 (1H, t, J=5.0Hz) 4.62 (1H, t, J=5.0Hz) 7.24 (1H, d, J=2.1Hz) 7.81 (1H, d, J=2.1Hz) 8.35 (1H, d, J=2.1Hz) 8.51 (1H, d, J=2.2Hz) 10.10 (1H, s)	M+ 506
15			DMSO-d ₆ 300 MHz 3.85 (3H, s) 3.97 (3H, s) 4.10-4.27 (4H, m) 7.43 (1H, d, J=2.2Hz) 7.91 (1H, d, J=2.1Hz) 8.36 (1H, d, J=2.2Hz) 8.52 (1H, d, J=2.2Hz) 10.16 (1H, s)	M- 594
16			DMSO-d ₆ 300 MHz 3.48 (2H, t, J=5.1Hz) 3.56 (2H, t, J=5.0Hz) 3.85 (3H, s) 3.94 (3H, s) 4.47 (2H, t, J=5.0Hz) 4.62 (2H, t, J=5.0Hz) 7.27 (1H, d, J=2.1Hz) 7.83 (1H, d, J=2.1Hz) 8.35 (1H, d, J=2.1Hz) 8.51 (1H, d, J=2.1Hz) 10.10 (1H, s)	M- 522

第7表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
17			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 3.83 (3H, s) 3.91 (3H, s) 7.90 (1H, d, J=2.6Hz) 8.36 (1H, d, J=2.6Hz) 8.37 (1H, d, J=2.2Hz) 8.54 (1H, d, J=2.2Hz) 10.3 (1H, s)	M-514
18			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.09 (6H, t, J=7.1Hz) 1.35 (3H, t, J=7.1Hz) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 3.83 (3H, s) 4.37 (2H, q, J=7.1Hz) 7.88 (1H, d, J=2.2Hz) 8.36 (1H, d, J=2.2Hz) 8.37 (1H, d, J=2.2Hz) 8.54 (1H, d, J=2.2Hz) 10.3 (1H, s)	M-528
19			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 3.84 (3H, s) 7.88 (1H, d, J=2.2Hz) 8.34 (1H, d, J=2.2Hz) 8.37 (1H, d, J=2.2Hz) 8.54 (1H, d, J=2.2Hz) 10.3 (1H, s)	M-500
20			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.0Hz) 2.85 (3H, s) 3.03 (3H, s) 3.19 (4H, q, J=7.0Hz) 3.78 (3H, s) 7.46 (1H, d, J=2.2Hz) 8.18 (1H, d, J=2.2Hz) 8.37 (1H, d, J=2.2Hz) 8.53 (1H, d, J=2.2Hz) 10.2 (1H, s)	M-527

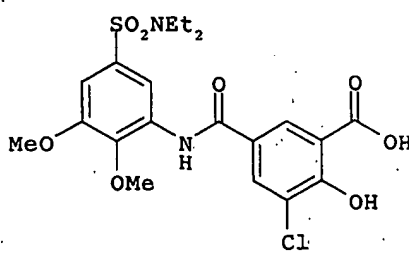
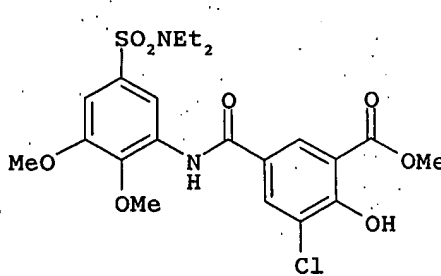
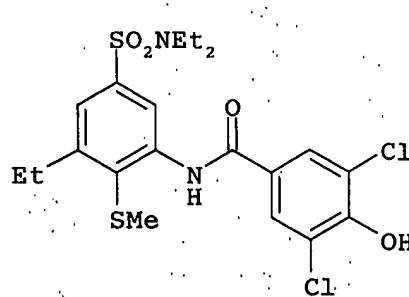
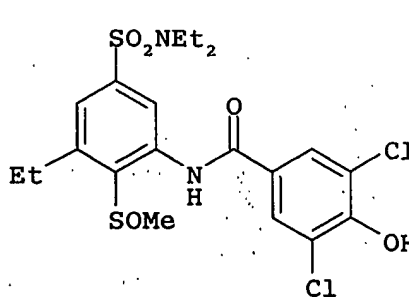
第8表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
21			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 2.81 (3H, d, J=4.8Hz) 3.19 (4H, q, J=7.1Hz) 3.82 (3H, s) 7.65 (1H, d, J=2.2Hz) 8.19 (1H, d, J=2.2Hz) 8.37 (1H, d, J=2.2Hz) 8.46 (1H, q, J=4.8Hz) 8.53 (1H, d, J=2.2Hz) 10.2 (1H, s)	M- 513
22			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.09 (6H, t, J=7.2Hz) 3.19 (4H, q, J=7.2Hz) 3.85 (3H, s) 7.71 (1H, d, J=2.2Hz) 7.76 (1H, brs) 7.97 (1H, brs) 8.20 (1H, d, J=2.2Hz) 8.37 (1H, d, J=2.2Hz) 8.54 (1H, d, J=2.2Hz) 10.3 (1H, s)	M- 500
23			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 3.21 (4H, q, J=7.1Hz) 4.06 (3H, s) 8.07 (1H, d, J=2.2Hz) 8.35 (1H, d, J=2.2Hz) 8.38 (1H, d, J=2.2Hz) 8.53 (1H, d, J=2.2Hz) 10.4 (1H, s)	M- 481
24			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.17 (3H, t, J=7.1Hz) 2.96 (2H, q, J=7.5Hz) 3.81 (3H, s) 3.85 (3H, s) 7.85 (1H, d, J=2.1Hz) 8.20 (1H, d, J=2.1Hz) 8.36 (1H, d, J=2.1Hz) 8.54 (1H, d, J=2.1Hz) 10.42 (1H, s)	M- 538

第9表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
25			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 3.06 (3H, s) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 3.83 (3H, s) 7.81 (1H, d, J=2.2Hz) 7.85 (1H, d, J=2.1Hz) 7.93 (1H, d, J=2.1Hz) 8.20 (1H, d, J=2.2Hz) 10.09 (1H, s)	M- 583
26			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.2Hz) 3.13 (4H, q, J=7.2Hz) 3.66 (3H, s) 5.49 (2H, brs) 7.00 (1H, d, J=2.4Hz) 7.25 (1H, d, J=2.1Hz) 7.98 (2H, s) 9.78 (1H, s)	M+ 462
27			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.2Hz) 1.36 (3H, t, J=7.1Hz) 3.20 (4H, q, J=7.2Hz) 3.83 (3H, s) 4.39 (2H, q, J=7.1Hz) 7.80 (1H, d, J=2.4Hz) 8.21 (1H, d, J=2.4Hz) 8.24 (1H, d, J=2.4Hz) 8.34 (1H, d, J=2.4Hz) 10.1 (1H, s)	M- 562
28			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 1.62 (9H, s) 3.19 (4H, q, J=7.1Hz) 3.84 (3H, s) 3.92 (3H, s) 7.20 (1H, d, J=2.1Hz) 7.85 (1H, d, J=2.1Hz) 8.29 (2H, s) 9.98 (1H, s) 11.68 (1H, s)	M+ 543

第10表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
29			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.2Hz) 3.19 (4H, q, J=7.2Hz) 3.83 (3H, s) 3.92 (3H, s) 7.19 (1H, d, J=2.3Hz) 7.81 (1H, d, J=2.0Hz) 8.24 (1H, d, J=2.0Hz) 8.39 (1H, d, J=2.3Hz) 9.92 (1H, s)	M+ 487
30			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 3.19 (4H, q, J=7.1Hz) 3.83 (3H, s) 3.92 (3H, s) 3.98 (3H, s) 7.20 (1H, d, J=2.1Hz) 7.77 (1H, d, J=2.1Hz) 8.32 (1H, d, J=2.3Hz) 8.40 (1H, d, J=2.3Hz) 10.03 (1H, s) 11.41 (1H, brs)	M+ 501
31			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.23 (3H, t, J=7.4Hz) 2.25 (3H, s) 3.00 (2H, q, J=7.4Hz) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 7.56 (1H, d, J=2.0Hz) 8.01 (2H, s) 8.03 (1H, d, J=2.0Hz) 10.09 (1H, s) 11.05 (1H, brs)	M- 489
32			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.09 (6H, t, J=7.1Hz) 1.22 (3H, t, J=7.5Hz) 2.81 (2H, m) 3.14 (3H, s) 3.22 (4H, q, J=7.1Hz) 7.47 (1H, d, J=1.8Hz) 7.89 (2H, s) 8.80 (1H, d, J=1.8Hz) 11.20 (1H, brs) 12.11 (1H, s)	M- 505

第11表

実施例	構造式	融 点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
33			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.09 (6H, t, J=7.1Hz) 1.26 (3H, t, J=7.2Hz) 3.12 (2H, q, J=7.2Hz) 3.24 (4H, q, J=7.1Hz) 3.45 (3H, s) 7.68 (1H, d, J=2.0Hz) 7.91 (2H, s) 8.44 (1H, d, J=2.0Hz) 10.86 (1H, s) 11.13 (1H, brs)	M- 521
34			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.18 (3H, t, J=7.5Hz) 2.72 (2H, q, J=7.5Hz) 3.18 (4H, q, J=7.1Hz) 4.91 (2H, s) 7.24-7.44 (5H, m) 7.51 (1H, d, J=2.3Hz) 7.94 (2H, s) 8.00 (1H, d, J=2.3Hz) 9.94 (1H, s)	M+ 551
35			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.06 (6H, t, J=7.1Hz) 1.19 (3H, t, J=7.5Hz) 1.70 (3H, s) 2.74 (2H, q, J=7.5Hz) 3.18 (4H, q, J=7.1Hz) 4.61 (2H, d, J=2.4Hz) 7.49 (1H, d, J=2.3Hz) 8.01 (1H, d, J=2.3Hz) 8.03 (2H, s) 9.96 (1H, s)	M+ 513
36			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.21 (3H, t, J=7.5Hz) 2.75 (2H, q, J=7.4Hz) 3.18 (4H, q, J=7.1Hz) 4.58 (2H, q, J=9.0Hz) 7.55 (1H, d, J=2.3Hz) 7.87 (1H, d, J=2.3Hz) 8.02 (2H, s) 10.06 (1H, s) 11.01 (1H, brs)	M+ 543

第12表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
37			CDCl ₃ 300 MHz 1.19 (6H, t, J=7.1Hz) 1.28 (3H, t, J=7.6Hz) 2.75 (2H, q, J=7.6Hz) 3.31 (4H, q, J=7.1Hz) 3.43 (2H, d, J=6.8Hz) 3.67 (3H, s) 3.86 (3H, s) 5.11 (1H, t, J=6.8Hz) 7.28 (5H, m) 7.53 (1H, d, J=2.3Hz) 7.79 (2H, s) 8.34 (1H, s) 8.68 (1H, d, J=2.3Hz)	M+ 637
38			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.06 (6H, t, J=7.1Hz) 1.19 (3H, t, J=7.5Hz) 2.71 (2H, q, J=7.5Hz) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.29 (2H, m) 3.74 (3H, s) 5.15 (1H, t, J=6.7Hz) 7.29 (5H, m) 7.50 (1H, d, J=2.3Hz) 7.94 (1H, d, J=2.3Hz) 8.05 (2H, s) 10.19 (1H, s) 13.20 (1H, brs)	M- 621
39			CDCl ₃ 300 MHz 1.19 (6H, t, J=7.2Hz) 1.29 (3H, t, J=7.6Hz) 2.75 (2H, q, J=7.6Hz) 2.91 (2H, t, J=6.3Hz) 3.31 (4H, q, J=7.2Hz) 3.75 (3H, s) 3.86 (3H, s) 4.43 (2H, t, J=6.3Hz) 7.53 (1H, d, J=2.4Hz) 7.81 (2H, s) 8.35 (1H, s) 8.68 (1H, d, J=2.4Hz)	M+ 561
40			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.06 (6H, t, J=7.1Hz) 1.79 (3H, s) 3.14 (3H, s) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 3.77 (3H, s) 7.55 (1H, brs) 7.90 (1H, d, J=2.6Hz) 8.19 (1H, brs) 8.39 (1H, d, J=2.6Hz) 9.60 (1H, brs)	M- 527 (FREE)

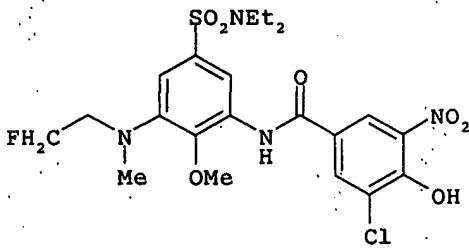
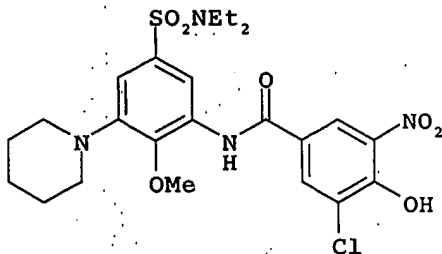
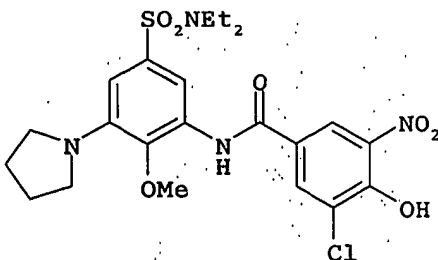
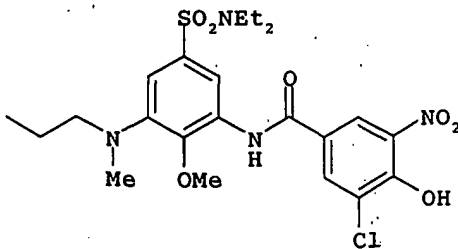
第13表

実施例	構造式	融 点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
41			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.09 (6H, t, J=7.1Hz) 1.79 (3H, s) 3.14 (3H, s) 3.19 (4H, q, J=7.1Hz) 3.77 (3H, s) 7.50 (1H, brs) 7.69 (2H, s) 8.26 (1H, brs) 9.21 (1H, brs)	M- 516 (FREE)
42			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.2Hz) 2.80 (6H, s) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.77 (3H, s) 6.98 (1H, d, J=2.7Hz) 7.86 (1H, d, J=2.7Hz) 7.89 (1H, d, J=2.1Hz) 8.34 (1H, d, J=2.7Hz) 9.26 (1H, s)	M- 499
43			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 3.19 (4H, q, J=7.1Hz) 3.84 (3H, s) 3.90 (3H, s) 7.12 (1H, d, J=2.2Hz) 7.86 (1H, d, J=2.6Hz) 7.90 (1H, d, J=2.2Hz) 8.35 (1H, q, J=2.6Hz) 9.30 (1H, s)	M- 486 (FREE)
44			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.26 (3H, t, J=7.0Hz) 2.85 (6H, s) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 4.01 (2H, q, J=7.0Hz) 7.08 (1H, s) 7.75 (1H, d, J=2.1Hz) 8.37 (1H, d, J=2.1Hz) 8.53 (1H, d, J=2.4Hz) 10.06 (1H, s)	M+ 515

第14表

実施例	構造式	融点	^1H NMR (δ) ppm	MS
45			DMSO- d_6 300 MHz 1.10 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 2.82 (3H, s) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 7.30 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 7.61 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.38 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.55 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 10.4 (1H, s)	M-503
46			DMSO- d_6 300 MHz 1.07 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 2.78 (12H, s) 3.17 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 7.34 (1H, brs) 7.52 (1H, brs) 8.40 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.54 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 10.1 (1H, brs)	M-512
47			DMSO- d_6 300 MHz 0.42 (2H, m) 0.78 (2H, m) 1.08 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$) 2.50 (1H, m) 2.92 (3H, s) 3.19 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$) 3.64 (3H, s) 7.41 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 7.77 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 8.35 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) 8.50 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 10.00 (1H, s)	M+527
48			DMSO- d_6 300 MHz 0.09 (2H, m) 0.42 (2H, m) 0.92 (1H, m) 1.06 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 2.89 (3H, s) 3.07 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$) 3.18 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$) 3.75 (3H, s) 7.12 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 7.76 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) 8.34 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 8.51 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 10.00 (1H, s)	M+541

第15表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
49			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 2.89 (3H, s) 3.18 (4H, q, J=7.1Hz) 3.49 (1H, m) 3.53 (2H, dt, J=27.7, 4.7Hz) 3.72 (3H, s) 4.60 (2H, dt, J=47.7, 4.7Hz) 7.13 (1H, d, J=2.2Hz) 7.77 (1H, d, J=2.1Hz) 8.32 (1H, d, J=2.3Hz) 8.50 (1H, d, J=2.2Hz) 10.01 (1H, s)	M-531
50			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.57 (2H, m) 1.70 (4H, m) 3.03 (4H, m) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.85 (3H, s) 7.11 (1H, d, J=2.2Hz) 7.82 (1H, d, J=2.1Hz) 8.35 (1H, d, J=2.2Hz) 8.50 (1H, d, J=2.2Hz) 10.01 (1H, s)	M+541
51			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 1.93 (4H, m) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.33 (4H, m) 3.60 (3H, s) 6.86 (1H, s) 7.52 (1H, s) 8.38 (1H, d, J=2.4Hz) 8.53 (1H, d, J=2.1Hz) 10.08 (1H, s)	M+527
52			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.85 (3H, t, J=7.3Hz) 1.07 (6H, t, J=7.0Hz) 1.52 (2H, qt, J=7.3, 7.7Hz) 2.81 (3H, s) 3.12 (2H, t, J=7.7Hz) 3.18 (4H, q, J=7.0Hz) 3.74 (3H, s) 7.05 (1H, d, J=2.2Hz) 7.79 (1H, d, J=2.2Hz) 8.19 (1H, d, J=2.2Hz) 8.46 (1H, d, J=2.2Hz) 9.78 (1H, s)	M-527

第16表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
53			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.06 (9H, m) 2.80 (3H, s) 3.21 (6H, m) 3.75 (3H, s) 7.08 (1H, d, J=2.1Hz) 7.76 (1H, d, J=2.4Hz) 8.36 (1H, d, J=2.1Hz) 8.52 (1H, d, J=2.1Hz) 10.03 (1H, s)	M+ 515
54			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.03 (12H, m) 3.19 (8H, m) 3.78 (3H, s) 7.05 (1H, d, J=2.2Hz) 7.89 (1H, d, J=2.2Hz) 7.95 (1H, d, J=2.6Hz) 8.38 (1H, d, J=2.6Hz) 9.34 (1H, s)	M+ 529
55			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.0Hz) 3.12 (3H, s) 3.18 (4H, q, J=7.0Hz) 3.78 (3H, s) 7.65 (1H, d, J=2.1Hz) 7.89 (1H, d, J=2.4Hz) 8.38 (1H, d, J=2.1Hz) 8.55 (1H, d, J=2.4Hz) 9.64 (1H, s) 10.34 (1H, s)	M+ 551
56			CDCl ₃ 300 MHz 1.20 (6H, t, J=7.1Hz) 1.56 (9H, s) 3.21 (3H, s) 3.32 (4H, q, J=7.1Hz) 3.96 (3H, s) 7.50 (1H, brs) 8.26 (1H, d, J=2.2Hz) 8.51 (1H, brs) 8.57 (1H, d, J=2.2Hz) 8.77 (1H, d, J=2.2Hz)	M- 585

第17表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
57			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=6.9Hz) 2.77 (3H, s) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.66 (3H, s) 6.67 (1H, d, J=2.4Hz) 7.28 (1H, d, J=2.1Hz) 8.37 (1H, d, J=2.1Hz) 8.53 (1H, d, J=2.4Hz) 10.08 (1H, s)	M-485
58			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 2.84 (6H, s) 3.18 (4H, q, J=7.1Hz) 3.75 (3H, s) 7.08 (1H, d, J=2.1Hz) 7.75 (1H, d, J=1.8Hz) 8.37 (1H, d, J=2.1Hz) 8.52 (1H, d, J=2.4Hz) 10.06 (1H, s)	M+501
59			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.18 (3H, t, J=7.2Hz) 3.16 (4H, q, J=7.1Hz) 3.34 (2H, m) 3.66 (3H, s) 5.63 (1H, brs) 6.70 (1H, d, J=2.1Hz) 7.30 (1H, d, J=2.1Hz) 8.12 (1H, d, J=2.7Hz) 8.44 (1H, d, J=2.1Hz) 9.70 (1H, s)	M-499
60			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 3.17 (4H, q, J=7.2Hz) 3.72 (3H, s) 3.72 (3H, s) 7.79 (1H, d, J=2.3Hz) 8.14 (1H, d, J=2.2Hz) 8.37 (1H, d, J=2.2Hz) 8.54 (1H, d, J=2.3Hz) 9.37 (1H, s) 10.30 (1H, s)	M-529

第18表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
61			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.10 (6H, t, J=7.1Hz) 3.23 (4H, q, J=7.1Hz) 3.88 (3H, s) 8.16 (1H, d, J=2.3Hz) 8.37 (1H, d, J=2.3Hz) 8.39 (1H, d, J=2.3Hz) 8.55 (1H, d, J=2.2Hz) 10.55 (1H, s)	M- 502
62			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 2.17 (3H, s) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.74 (3H, s) 7.77 (1H, d, J=2.3Hz) 8.37 (1H, s) 8.38 (1H, s) 8.53 (1H, d, J=2.2Hz) 9.67 (1H, s) 10.28 (1H, s)	M+ 515
63			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (3H, t, J=7.0Hz) 2.83 (6H, s) 3.24 (2H, q, J=7.0Hz) 3.77 (3H, s) 4.10 (2H, q, J=9.3Hz) 7.05 (1H, d, J=2.2Hz) 7.88 (1H, d, J=2.2Hz) 7.92 (1H, d, J=2.2Hz) 8.36 (1H, d, J=2.2Hz) 9.32 (1H, s)	M- 553 (FREE)
64			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (3H, t, J=7.1Hz) 3.26 (2H, q, J=7.5Hz) 3.82 (3H, s) 4.15 (2H, q, J=9.3Hz) 7.91 (2H, m) 8.24 (1H, d, J=2.4Hz) 8.40 (1H, d, J=2.4Hz) 9.69 (1H, s)	M- 590 (FREE)

第19表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
65			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.09 (6H, t, J=7.1Hz) 2.92 (3H, s) 3.15 (4H, q, J=7.1Hz) 3.30-3.38 (2H, m) 4.28-4.36 (2H, m) 6.83 (1H, d, J=2.1Hz) 7.39 (1H, d, J=2.1Hz) 8.36 (1H, d, J=2.2Hz) 8.51 (1H, d, J=2.2Hz) 9.88 (1H, s)	M+ 499
66			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.09 (6H, t, J=7.2Hz) 3.21 (4H, q, J=6.9Hz) 3.35 (3H, s) 4.78 (2H, s) 7.28 (1H, d, J=1.8Hz) 7.81 (1H, d, J=2.1Hz) 8.37 (1H, d, J=2.1Hz) 8.53 (1H, d, J=2.1Hz) 10.23 (1H, s)	M- 511
67			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (3H, t, J=7.1Hz) 2.85 (6H, s) 3.25 (2H, q, J=7.1Hz) 3.80 (3H, s) 4.11 (2H, q, J=9.3Hz) 7.10 (1H, d, J=2.2Hz) 8.07 (1H, s) 8.19 (1H, d, J=2.2Hz) 10.9 (1H, brs) 11.0 (1H, brs) 12.4 (1H, brs)	M+ 560
68			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.05 (9H, m) 1.80 (2H, m) 3.19 (4H, q, J=7.1Hz) 3.87 (3H, s) 4.08 (2H, t, J=6.2Hz) 7.19 (1H, d, J=2.4Hz) 7.78 (1H, d, J=2.1Hz) 8.33 (1H, d, J=2.1Hz) 8.50 (1H, d, J=2.4Hz) 10.03 (1H, s)	M- 514

第20表

実施例	構造式	融点	^1H NMR (δ) ppm	MS
69			DMSO- d_6 300 MHz 1.07 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 1.56-2.03 (8H, m) 3.18 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.84 (3H, s) 4.94-5.03 (1H, m) 7.17 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 7.77 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) 8.34 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.49 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 10.03 (1H, s)	M- 541
70			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.87 (3H, s) 5.00 (2H, q, $J=8.8\text{Hz}$) 7.38 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) 7.88 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) 8.35 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.51 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) 10.13 (1H, s)	M+ 556
71			DMSO- d_6 300 MHz 1.07 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 1.39 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) 3.19 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.86 (3H, s) 4.18 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) 7.19 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 7.78 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 8.34 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 8.50 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 10.0 (1H, s)	M- 500
72			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.19 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.83 (3H, s) 3.92 (3H, s) 7.20 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 7.79 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 8.14 (1H, s) 8.29 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) 10.03 (1H, s) 11.38 (1H, brs)	M+ 511

第21表

実施例	構造式	融点	^1H NMR (δ) ppm	MS
73			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.82 (3H, s) 7.83 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.17 (2H, m) 8.29 (1H, s) 10.31 (1H, s) 11.43 (1H, brs)	M-558
74			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.18 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.83 (3H, s) 3.90 (3H, s) 7.13 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 7.86 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 8.00 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) 8.51 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) 9.49 (1H, s)	M-520
75			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.82 (3H, s) 7.82 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.18 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) 8.41 (1H, s) 8.77 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 10.37 (1H, s)	M-569
76			DMSO- d_6 300 MHz 1.07 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 1.39 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$) 3.18 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.86 (3H, s) 4.16 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$) 7.13 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) 7.85 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) 8.08 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) 8.55 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) 9.59 (1H, s)	M-534

第22表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
77			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.2Hz) 3.20 (4H, q, J=7.2Hz) 3.86 (3H, s) 4.99 (2H, q, J=8.7Hz) 7.38 (1H, d, J=2.1Hz) 7.89 (1H, d, J=2.4Hz) 8.44 (1H, d, J=2.1Hz) 8.78 (1H, d, J=2.1Hz) 10.22 (1H, s)	M+ 590
78			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.10 (6H, t, J=7.1Hz) 3.22 (4H, q, J=7.1Hz) 3.40 (3H, s) 3.92 (3H, s) 7.98 (1H, d, J=2.2Hz) 8.38 (1H, d, J=2.2Hz) 8.41 (1H, d, J=2.2Hz) 8.59 (1H, d, J=2.2Hz) 10.6 (1H, s)	M- 534
79			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.09 (6H, t, J=7.1Hz) 3.22 (4H, q, J=7.1Hz) 3.84 (3H, s) 7.80 (1H, d, J=2.2Hz) 8.36 (1H, d, J=2.2Hz) 8.40 (1H, d, J=2.2Hz) 8.59 (1H, d, J=2.2Hz) 10.6 (1H, s)	M- 524
80			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 3.84 (3H, s) 7.50 (1H, d, J=2.1Hz) 7.76 (1H, d, J=2.4Hz) 7.81 (1H, d, J=2.4Hz) 8.28 (1H, d, J=2.1Hz) 9.71 (1H, s)	M+ 638

第 2 3 表

実施例	構造式	融点	^1H NMR (δ) ppm	MS
81			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 1.32 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 4.05 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) 7.83 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) 8.13 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.34 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) 8.54 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 10.33 (1H, s)	M-550
82			DMSO- d_6 300 MHz 0.96 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 1.75 (2H, m) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.93 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$) 7.84 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.10 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.35 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) 8.54 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 10.31 (1H, s)	M-564
83			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.24 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 7.93 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 7.94 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.10 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.42 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 10.2 (1H, s)	M-589
84			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.82 (3H, s) 7.82 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.20 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.26 (2H, s) 10.22 (1H, s)	M-514

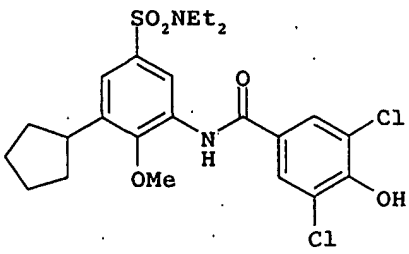
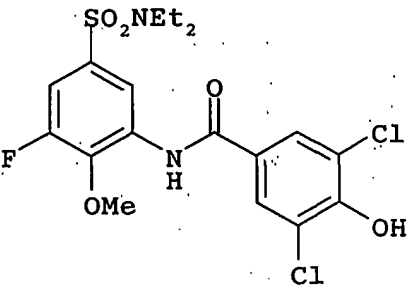
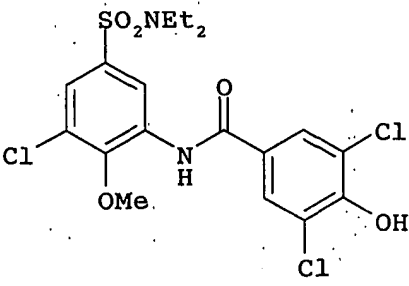
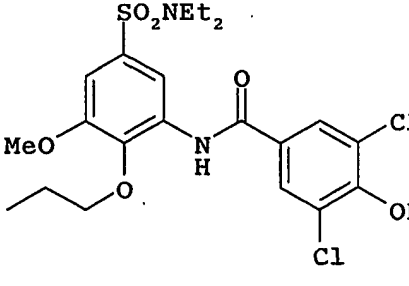
第24表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
85			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.09 (6H, t, J=7.2Hz) 2.85 (3H, d, J=4.5Hz) 3.21 (4H, q, J=7.2Hz) 3.84 (3H, s) 7.79 (1H, d, J=2.1Hz) 8.15 (1H, d, J=2.1Hz) 8.27 (1H, d, J=2.1Hz) 8.45 (1H, d, J=2.1Hz) 9.89 (1H, brs) 9.92 (1H, brs)	M+ 550
86			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.00 (3H, t, J=7.4Hz) 1.08 (2H, m) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 3.83 (3H, s) 4.35 (2H, t, J=6.6Hz) 7.82 (1H, d, J=2.2Hz) 8.21 (1H, d, J=2.2Hz) 8.38 (1H, d, J=2.2Hz) 10.27 (1H, s) 11.53 (1H, brs)	M+ 579
87			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 2.93 (6H, brs) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 3.81 (3H, s) 7.77 (1H, d, J=2.2Hz) 7.81 (1H, d, J=2.2Hz) 8.06 (1H, d, J=2.2Hz) 8.14 (1H, d, J=2.2Hz) 10.13 (1H, s)	M+ 564
88			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 3.85 (3H, s) 3.92 (3H, s) 7.19 (1H, d, J=2.1Hz) 7.91 (1H, d, J=2.1Hz) 8.21 (1H, d, J=2.0Hz) 8.37 (1H, brs) 8.50 (1H, d, J=2.0Hz) 8.87 (1H, brs) 9.77 (1H, s) 14.69 (1H, brs)	M- 484

第25表

実施例	構造式	融点	^1H NMR (δ) ppm	MS
89			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.19 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.84 (3H, s) 3.92 (3H, s) 7.19 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) 7.83 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) 8.23 (2H, s) 9.89 (1H, s)	M- 466
90			DMSO- d_6 300 MHz 1.04 (9H, m) 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 2.70 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$) 3.00 (4H, q, $J=7.5\text{Hz}$) 3.21 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 7.57 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.00 (2H, s) 8.07 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 10.07 (1H, s) 11.06 (1H, brs)	M- 503
91			DMSO- d_6 300 MHz 1.09 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 2.64 (3H, s) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.81 (3H, s) 7.80 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.26 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.40 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.56 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 10.4 (1H, s)	M- 498
92			DMSO- d_6 300 MHz 1.07 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 1.40-1.82 (8H, m) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.91 (3H, s) 4.86-4.94 (1H, m) 7.21 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 7.75 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 8.38 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.54 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 10.05 (1H, s)	M+ 542

第26表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
93			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.06 (6H, t, J=7.1Hz) 1.46-1.87 (6H, m) 1.98-2.10 (2H, m) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.35 (1H, m) 3.73 (3H, s) 7.45 (1H, d, J=2.2Hz) 7.95 (1H, d, J=2.2Hz) 7.98 (2H, s) 9.90 (1H, s)	M+ 515
94			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 3.19 (4H, q, J=7.1Hz) 3.98 (3H, d, J=2.3Hz) 7.55 (1H, d, J=2.2Hz) 7.58 (1H, d, J=2.2Hz) 7.99 (2H, s) 10.0 (1H, s) 11.0 (1H, brs)	M+ 465
95			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 3.85 (3H, s) 7.71 (1H, d, J=2.3Hz) 8.00 (2H, s) 8.13 (1H, d, J=2.3Hz) 10.1 (1H, s) 11.0 (1H, brs)	M+ 481
96			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.92 (3H, t, J=7.4Hz) 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.65 (2H, tq, J=6.6, 7.4Hz) 3.19 (4H, q, J=7.1Hz) 3.90 (3H, s) 3.98 (2H, t, J=6.6Hz) 7.19 (1H, d, J=2.1Hz) 7.79 (1H, d, J=2.1Hz) 7.95 (2H, s) 9.72 (1H, s)	M+ 505

第27表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
97			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.39 (3H, t, J=7.0Hz) 3.18 (4H, q, J=7.1Hz) 3.86 (3H, s) 4.17 (2H, q, J=7.0Hz) 7.17 (1H, d, J=2.2Hz) 7.81 (1H, d, J=2.2Hz) 7.95 (2H, s) 9.75 (1H, s)	M+ 491
98			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.82 (3H, t, J=7.4Hz) 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 1.17 (3H, t, J=7.5Hz) 1.55 (2H, m) 2.77 (2H, q, J=7.5Hz) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 4.12 (2H, t, J=6.6Hz) 7.59 (1H, d, J=2.2Hz) 7.71 (1H, d, J=2.2Hz) 7.96 (2H, s) 10.39 (1H, s)	M+ 531
99			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.1Hz) 1.17 (6H, m) 2.78 (2H, q, J=7.5Hz) 3.20 (4H, q, J=7.1Hz) 4.21 (2H, q, J=7.1Hz) 7.58 (1H, d, J=1.7Hz) 7.71 (1H, d, J=1.7Hz) 7.96 (2H, s) 10.40 (1H, s)	M- 516
100			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.16 (3H, t, J=7.5Hz) 2.77 (2H, q, J=7.6Hz) 3.21 (4H, q, J=7.1Hz) 3.74 (3H, s) 7.58 (1H, d, J=1.7Hz) 7.73 (1H, d, J=1.7Hz) 7.95 (2H, s) 10.41 (1H, s) 11.05 (1H, brs)	M- 501

第28表

実施例	構造式	融点	^1H NMR (δ) ppm	MS
101			DMSO- d_6 300 MHz 1.09 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 1.20 (3H, t, $J=7.8\text{Hz}$) 2.77 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$) 3.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 7.55 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$) 7.88 (3H, m) 7.90 (2H, s) 9.97 (1H, s)	M- 487
102			DMSO- d_6 300 MHz 1.10 (9H, m) 2.63 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 3.23 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$) 6.77 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$) 6.99 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 7.27 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$) 7.49 (2H, s) 7.64 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) 9.96 (1H, s) 10.88 (1H, brs)	M+ 537
103			DMSO- d_6 300 MHz 1.06 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 2.87 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 7.64 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 7.76 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 8.02 (2H, s) 10.25 (1H, s)	M- 523
104			DMSO- d_6 300 MHz 1.08 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 2.79 (3H, s) 3.20 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$) 3.84 (3H, s) 3.93 (3H, s) 7.21 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 7.82 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 8.30 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 8.51 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) 10.0 (1H, s) 13.1 (1H, s)	M- 483

第 2 9 表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
105			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.19-0.24 (2H, m) 0.35-0.52 (2H, m) 1.06 (6H, t, J=7.2Hz) 1.11-1.2 (4H, m) 2.75 (2H, q, J=7.5Hz) 3.17 (4H, q, J=6.9Hz) 3.72 (2H, d, J=7.2Hz) 7.49 (1H, d, J=2.1Hz) 7.95 (1H, d, J=2.1Hz) 8.04 (2H, s) 9.94 (1H, s) 10.99 (1H, brs)	M+ 515
106			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.06 (6H, t, J=6.9Hz) 1.20 (3H, t, J=7.5Hz) 2.77 (2H, q, J=7.5Hz) 3.18 (4H, q, J=7.1Hz) 3.57 (1H, t, J=2.4Hz) 4.67 (2H, d, J=2.7Hz) 7.50 (1H, d, J=2.7Hz) 8.00 (1H, d, J=2.4Hz) 8.02 (2H, s) 9.98 (1H, s) 10.97 (1H, brs)	M+ 499
107			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.06 (6H, t, J=7.1Hz) 1.21 (3H, t, J=7.5Hz) 1.78 (3H, s) 2.73 (2H, q, J=7.2Hz) 3.18 (4H, q, J=6.9Hz) 4.28 (2H, s) 4.94 (1H, s) 5.11 (1H, s) 7.51 (1H, d, J=2.4Hz) 7.96 (1H, d, J=2.4Hz) 8.04 (2H, s) 9.85 (1H, s) 10.99 (1H, brs)	M+ 515
108			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.06 (6H, t, J=7.2Hz) 1.97 (3H, t, J=7.5Hz) 2.72 (2H, q, J=7.7Hz) 3.18 (4H, q, J=7.1Hz) 4.03 (2H, d, J=7.2Hz) 5.21 (1H, dd, J=10.7, 1.7Hz) 5.39 (1H, dd, J=17.1, 1.8Hz) 5.95-6.19 (1H, m) 7.50 (1H, d, J=2.7Hz) 7.95 (1H, d, J=2.1Hz) 8.00 (2H, s) 9.94 (1H, s) 10.99 (1H, brs)	M+ 501

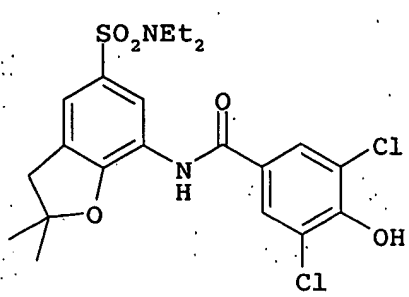
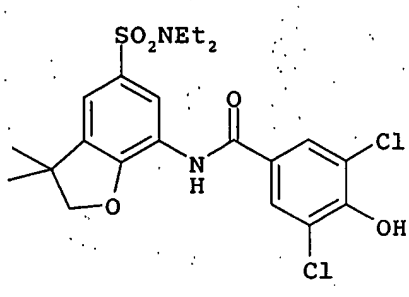
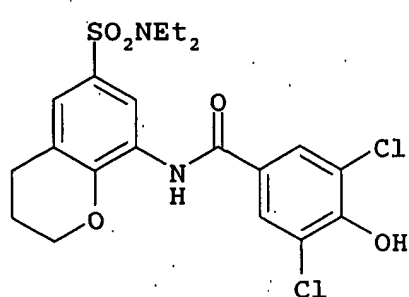
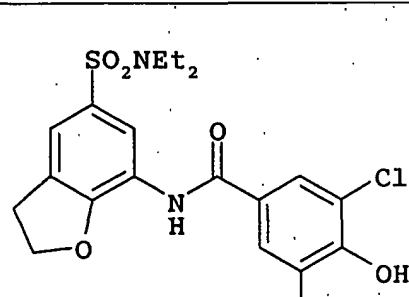
第30表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
109			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.21 (3H, t, J=7.3Hz) 2.76 (2H, q, J=7.3Hz) 3.19 (4H, q, J=7.1Hz) 4.99 (2H, s) 7.55 (1H, d, J=2.2Hz) 7.94 (1H, d, J=2.2Hz) 8.02 (2H, s) 10.1 (1H, s) 11.0 (1H, brs)	M-498
110			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.18 (6H, t, J=7.1Hz) 1.28 (3H, t, J=7.6Hz) 2.75 (2H, q, J=7.6Hz) 3.31 (4H, q, J=7.1Hz) 3.78 (3H, s) 3.85 (3H, s) 5.98 (1H, s) 7.34-7.43 (3H, m) 7.49-7.60 (3H, m) 7.76 (2H, s) 8.33 (1H, s) 8.67 (1H, d, J=2.3Hz)	M+623
111			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.06 (6H, t, J=7.1Hz) 1.19 (3H, t, J=7.5Hz) 2.71 (2H, q, J=7.5Hz) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.74 (3H, s) 5.97 (1H, s) 7.37-7.46 (3H, m) 7.50 (1H, brs) 7.53-7.61 (2H, m) 8.00 (1H, d, J=1.4Hz) 8.03 (2H, s) 10.16 (1H, s)	M+623
112			CDCl ₃ 300 MHz 1.19 (6H, t, J=7.2Hz) 1.29 (6H, m) 1.67 (3H, d, J=6.7Hz) 2.75 (2H, q, J=7.5 Hz) 3.31 (4H, q, J=7.2Hz) 3.87 (3H, s) 4.25 (2H, q, J=7.1Hz) 4.99 (1H, q, J=6.7Hz) 7.53 (1H, d, J=2.1Hz) 7.82 (2H, s) 8.36 (1H, s) 8.69 (1H, d, J=2.1Hz)	M+575

第31表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
113			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.20 (3H, t, J=7.5Hz) 1.52 (3H, d, J=6.7Hz) 2.72 (2H, q, J=7.5 Hz) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.75 (3H, s) 4.94 (1H, q, J=6.7Hz) 7.51 (1H, d, J=2.3Hz) 7.95 (1H, d, J=2.3Hz) 8.09 (2H, s) 10.20 (1H, s) 13.13 (1H, brs)	M+ 547
114			CDCl ₃ 300 MHz 1.19 (6H, t, J=7.1Hz) 1.29 (3H, t, J=7.6Hz) 1.34 (3H, t, J=7.1Hz) 2.75 (2H, q, J=7.6Hz) 3.31 (4H, q, J=7.1Hz) 3.87 (3H, s) 4.32 (2H, q, J=7.1Hz) 4.73 (2H, s) 7.53 (1H, d, J=2.3Hz) 7.83 (2H, s) 8.37 (1H, s) 8.68 (1H, d, J=2.3Hz)	M+ 561
115			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.20 (3H, t, J=7.5Hz) 2.72 (2H, q, J=7.5Hz) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.74 (3H, s) 4.70 (2H, s) 7.51 (1H, d, J=2.3Hz) 7.96 (1H, d, J=2.3Hz) 8.09 (2H, s) 10.21 (1H, s) 13.23 (1H, brs)	M+ 533
116			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=6.9Hz) 1.34 (6H, s) 1.83 (2H, t, J=6.5Hz) 2.85 (2H, t, J=6.5Hz) 3.14 (4H, q, J=6.9Hz) 7.39 (1H, d, J=2.3Hz) 7.94 (2H, s) 7.99 (1H, d, J=2.3Hz) 9.48 (1H, s)	M+ 501

第3 2表

実施例	構造式	融点	^1H NMR (δ) ppm	MS
117			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.0Hz) 1.47 (6H, s) 3.13 (4H, q, J=7.0Hz) 3.14 (2H, s) 7.47 (1H, d, J=1.8Hz) 7.76 (1H, d, J=1.8Hz) 7.98 (2H, s) 9.92 (1H, s)	M+ 487
118			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.05 (6H, t, J=7.1Hz) 1.36 (6H, s) 3.15 (4H, q, J=7.1Hz) 4.40 (2H, s) 7.49 (1H, d, J=1.8Hz) 7.85 (1H, d, J=1.8Hz) 7.99 (2H, s) 10.1 (1H, s)	M+ 487
119			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 1.96 (2H, tt, J=4.9, 6.2Hz) 2.86 (2H, t, J=6.2Hz) 3.13 (4H, q, J=7.1Hz) 4.30 (2H, t, J=4.9Hz) 7.37 (1H, d, J=2.2Hz) 7.95 (1H, d, J=2.2Hz) 7.98 (2H, s) 9.64 (1H, s) 11.0 (1H, brs)	M+ 473
120			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 3.14 (4H, q, J=7.1Hz) 3.32 (2H, t, J=8.7Hz) 4.69 (2H, t, J=8.7Hz) 7.51 (1H, d, J=2.0Hz) 7.80 (1H, d, J=2.0Hz) 7.98 (2H, s) 10.0 (1H, s)	M+ 459

第33表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
121			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.92 (3H, t, J=7.3Hz) 1.06 (6H, t, J=7.1Hz) 1.61 (2H, qt, J=7.3, 7.6Hz) 2.67 (2H, t, J=7.6Hz) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.73 (3H, s) 7.47 (1H, d, J=2.2Hz) 7.94 (1H, d, J=2.2Hz) 8.01 (2H, s) 9.98 (1H, s)	M+ 489
122			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.92 (3H, t, J=7.4Hz) 0.96 (3H, t, J=7.4Hz) 1.05 (6H, t, J=7.1Hz) 1.61 (2H, tq, J=7.4, 7.6Hz) 1.70 (2H, qt, J=6.3, 7.4Hz) 2.67 (2H, t, J=7.6Hz) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.79 (2H, t, J=6.3Hz) 7.48 (1H, d, J=2.3Hz) 7.90 (1H, d, J=2.3Hz) 8.01 (2H, s) 9.92 (1H, s)	M+ 517
123			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.06 (6H, t, J=7.1Hz) 1.22 (6H, d, J=6.9Hz) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.32 (1H, m) 3.73 (3H, s) 7.46 (1H, d, J=2.3Hz) 7.95 (1H, d, J=2.3Hz) 7.99 (2H, s) 9.92 (1H, s)	M+ 489
124			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.96 (3H, t, J=7.4Hz) 1.05 (6H, t, J=7.1Hz) 1.23 (6H, d, J=6.9Hz) 1.71 (2H, tq, J=6.3, 7.4Hz) 3.18 (4H, q, J=7.1Hz) 3.35 (1H, m) 3.78 (2H, t, J=6.3Hz) 7.48 (1H, d, J=2.2Hz) 7.91 (1H, d, J=2.2Hz) 8.00 (2H, s) 9.88 (1H, s)	M+ 517

第34表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
125			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.03 (6H, t, J=7.1Hz) 3.22 (4H, q, J=7.1Hz) 3.74 (3H, s) 3.82 (3H, s) 6.99 (1H, d, J=9.0Hz) 7.73 (1H, d, J=9.0Hz) 8.00 (2H, s) 9.74 (1H, s)	M+ 477
126			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.03 (6H, t, J=7.0Hz) 3.22 (4H, q, J=7.0Hz) 3.92 (3H, s) 3.94 (3H, s) 6.86 (1H, s) 7.87 (1H, s) 7.97 (2H, s) 9.64 (1H, s)	M+ 477
127			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=6.9Hz) 3.24 (4H, q, J=7.2Hz) 3.92 (3H, s) 7.27 (1H, d, J=12.6Hz) 8.01 (3H, m) 9.79 (1H, s)	M+ 465
128			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.00 (6H, t, J=6.9Hz) 1.06 (6H, t, J=7.2Hz) 3.05 (4H, q, J=7.1Hz) 3.26 (4H, t, J=7.2Hz) 3.88 (3H, s) 7.01 (1H, s) 7.98 (2H, s) 8.08 (1H, s) 9.67 (1H, s)	M+ 518

第35表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
129			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.03 (6H, t, J=7.1Hz) 2.89 (3H, d, J=4.8Hz) 3.18 (4H, q, J=7.1Hz) 3.87 (3H, s) 6.17 (1H, d, J=4.9Hz) 6.30 (1H, s) 7.63 (1H, s) 7.97 (2H, s) 9.52 (1H, s)	M+ 476
130			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.01 (6H, t, J=7.1Hz) 2.69 (6H, s) 3.25 (4H, q, J=7.1Hz) 3.90 (3H, s) 7.12 (1H, s) 7.98 (2H, s) 8.02 (1H, s) 9.71 (1H, s)	M+ 490
131			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.05 (6H, t, J=7.1Hz) 2.50 (3H, s) 3.22 (4H, q, J=7.1Hz) 3.90 (3H, s) 7.15 (1H, s) 7.99 (2H, s) 8.09 (1H, s) 9.72 (1H, s)	M+ 461
132			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.06 (6H, t, J=7.1Hz) 1.20 (3H, t, J=7.4Hz) 1.29 (3H, t, J=7.0Hz) 2.72 (2H, q, J=7.4Hz) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.92 (2H, q, J=7.0Hz) 7.49 (1H, d, J=2.2Hz) 7.90 (1H, d, J=2.2Hz) 8.03 (2H, s) 10.00 (1H, s) 10.98 (1H, brs)	M+ 489

第36表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
133			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.95 (3H, t, J=7.5Hz) 1.06 (6H, t, J=7.1Hz) 1.20 (3H, t, J=7.5Hz) 1.70 (2H, m) 2.72 (2H, q, J=7.5Hz) 3.17 (4H, q, J=7.1Hz) 3.80 (2H, t, J=6.3Hz) 7.50 (1H, d, J=2.3Hz) 7.90 (1H, d, J=2.3Hz) 8.02 (2H, s) 9.94 (1H, s)	M+ 503
134			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.00 (6H, d, J=6.8Hz) 1.17 (3H, t, J=7.0Hz) 3.14 (2H, q, J=7.0Hz) 3.92 (3H, s) 3.96 (1H, m) 7.26 (1H, d, J=8.8Hz) 7.63 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz) 8.00 (2H, s) 8.13 (1H, d, J=2.4Hz) 9.75 (1H, s) 10.98 (1H, brs)	M+ 461
135			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.05 (3H, t, J=7.2Hz) 2.65 (3H, s) 3.00 (2H, q, J=7.2Hz) 3.93 (3H, s) 7.30 (1H, d, J=8.8Hz) 7.60 (1H, dd, J=2.3, 8.8Hz) 8.00 (2H, s) 8.09 (1H, d, J=2.3Hz) 9.79 (1H, s) 10.98 (1H, brs)	M+ 433
136			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.73 (4H, m) 1.05 (3H, t, J=7.2Hz) 2.05 (1H, m) 3.20 (2H, q, J=7.2Hz) 3.94 (3H, s) 7.31 (1H, d, J=8.8Hz) 7.65 (1H, dd, J=2.3, 8.8Hz) 8.00 (2H, s) 8.17 (1H, d, J=2.3Hz) 9.79 (1H, s) 10.99 (1H, brs)	M+ 459

第37表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
137			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.19 (2H, m) 0.47 (2H, m) 0.93 (1H, m) 1.09 (3H, t, J=7.1Hz) 2.98 (2H, d, J=6.9Hz) 3.23 (2H, q, J=7.1Hz) 3.92 (3H, s) 7.26 (1H, d, J=8.8Hz) 7.62 (1H, dd, J=2.3, 8.8Hz) 8.00 (2H, s) 8.11 (1H, d, J=2.3Hz) 9.76 (1H, s) 10.98 (1H, brs)	M+ 473
138			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.84 (3H, t, J=7.4Hz) 1.04 (3H, t, J=7.1Hz) 1.50 (2H, m) 3.02 (2H, t, J=7.4Hz) 3.14 (2H, q, J=7.1Hz) 3.92 (3H, s) 7.27 (1H, d, J=8.7Hz) 7.62 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz) 8.00 (2H, s) 8.12 (1H, d, J=2.4Hz) 9.75 (1H, s)	M+ 461
139			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.05 (3H, t, J=7.1Hz) 3.15 (4H, m) 3.51 (2H, m) 3.93 (3H, s) 4.78 (1H, brs) 7.28 (1H, d, J=8.8Hz) 7.63 (1H, dd, J=2.3, 8.8Hz) 8.00 (2H, s) 8.13 (1H, d, J=2.3Hz) 9.78 (1H, s) 10.98 (1H, brs)	M+ 463
140			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.05 (3H, t, J=7.2Hz) 3.17 (2H, q, J=7.2Hz) 3.25 (5H, m) 3.45 (2H, t, J=5.9Hz) 3.92 (3H, s) 7.27 (1H, d, J=8.8Hz) 7.64 (1H, dd, J=2.3, 8.8Hz) 8.00 (2H, s) 8.13 (1H, d, J=2.3Hz) 9.76 (1H, s) 10.98 (1H, brs)	M+ 477

第38表

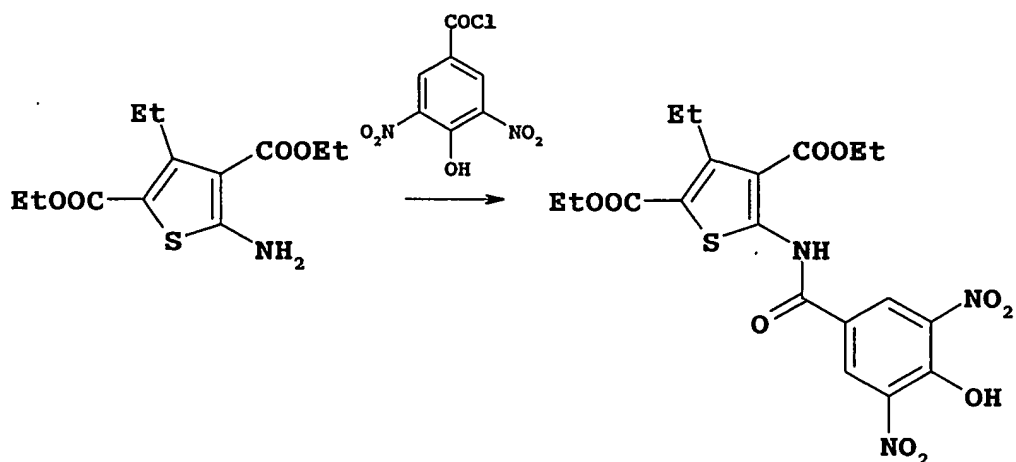
実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
141			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.86 (6H, t, J=7.3Hz) 1.25 (4H, m) 1.45 (4H, m) 3.04 (4H, t, J=7.4Hz) 3.92 (3H, s) 7.28 (1H, d, J=8.8Hz) 7.61 (1H, dd, J=2.3, 8.8Hz) 7.99 (2H, s) 8.12 (1H, d, J=2.3Hz) 9.76 (1H, s) 10.98 (1H, brs)	M+ 503
142			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.82 (6H, t, J=7.4Hz) 1.49 (4H, m) 3.01 (4H, t, J=7.5Hz) 3.93 (3H, s) 7.27 (1H, d, J=8.6Hz) 7.62 (1H, dd, J=2.1, 8.6Hz) 8.00 (2H, s) 8.12 (1H, d, J=2.1Hz) 9.75 (1H, s)	M+ 475
143			DMSO-d ₆ 300 MHz 2.61 (6H, s) 3.94 (3H, s) 7.33 (1H, d, J=8.7Hz) 7.59 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz) 8.01 (2H, s) 8.08 (1H, d, J=2.4Hz) 9.80 (1H, s)	M+ 419
144			DMSO-d ₆ 300 MHz 0.98 (3H, t, J=7.2Hz) 2.77 (2H, m) 3.92 (3H, s) 7.28 (1H, d, J=8.7Hz) 7.46 (1H, t, J=5.7Hz) 7.62 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz) 8.00 (2H, s) 8.11 (1H, d, J=2.3Hz) 9.77 (1H, s) 10.99 (1H, brs)	M- 417

第 3 9 表

実施例	構造式	融点	^1H NMR (δ) ppm	MS
145			DMSO-d ₆ 300 MHz 3.87 (3H, s) 7.00 (1H, m) 7.10 (2H, m) 7.22 (3H, m) 7.58 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz) 7.98 (2H, s) 8.20 (1H, d, J=2.3Hz) 9.71 (1H, s) 10.24 (1H, s) 10.99 (1H, brs)	M- 465
146			DMSO-d ₆ 300 MHz 3.92 (3H, s) 3.96 (2H, d, J=6.3Hz) 7.26 (6H, m) 7.64 (1H, dd, J=2.3, 8.4Hz) 8.01 (2H, s) 8.05 (1H, t, J=6.3Hz) 8.16 (1H, d, J=2.3Hz) 9.76 (1H, s)	M- 479
147			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.67 (4H, m) 3.14 (4H, m) 3.94 (3H, s) 7.30 (1H, d, J=8.7Hz) 7.64 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz) 8.00 (2H, s) 8.13 (1H, d, J=2.4Hz) 9.79 (1H, s) 10.97 (1H, brs)	M+ 445
148			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.07 (6H, t, J=7.1Hz) 2.34 (3H, s) 3.16 (4H, q, J=7.1Hz) 3.74 (3H, s) 7.51 (1H, s) 7.95 (1H, s) 8.01 (2H, s) 9.97 (1H, s)	M+ 461

第40表

実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
149			CDCl ₃ 300 MHz 1.19 (6H, t, J=7.2Hz) 1.29 (3H, t, J=7.6Hz) 2.76 (2H, q, J=7.6Hz) 3.32 (4H, q, J=7.2Hz) 3.87 (3H, s) 5.14 (2H, s) 7.41 (3H, m) 7.55 (3H, m) 7.84 (2H, s) 8.37 (1H, s) 8.70 (1H, d, J=2.4Hz)	M+ 565
150			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.08 (6H, t, J=7.2Hz) 3.25 (4H, q, J=7.2Hz) 3.34 (3H, s) 3.39 (3H, s) 7.19 (1H, s) 7.99 (2H, s) 8.08 (1H, s) 8.89 (1H, brs) 9.77 (1H, s)	M+ 540

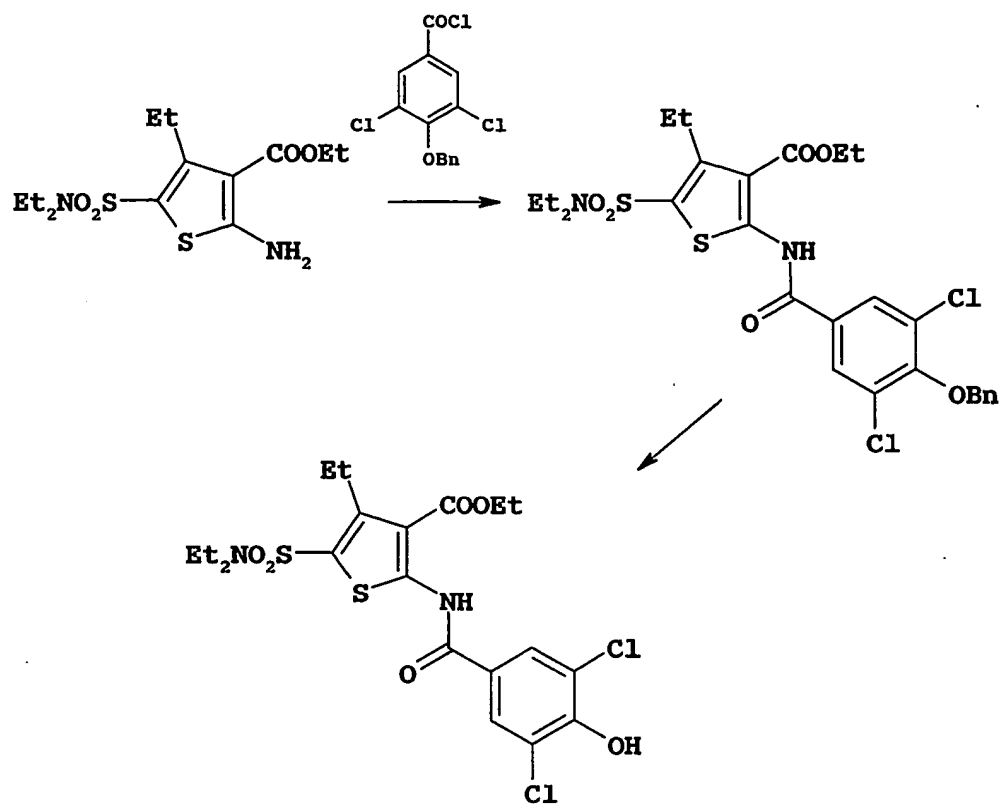


前述の製造例 2 4 で得られた化合物 (1.61 g) 及び前述の製造例 2 7
 で得られた化合物 (558 mg) をクロロホルム (15 ml) 及びテトラヒ
 ドロフラン (5 ml) 混合溶媒に懸濁させ、2.5 時間加熱還流した。放冷
 5 後、反応液を減圧濃縮し、エタノールで共沸した。エタノールを加え、トリ
 チュレートし、得られた固体を濾取した。エタノールで洗浄後、減圧乾燥す
 ることにより黄色固体の表題化合物 (154 mg、収率 2%) を得た。

実施例 1 5 2

10 2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-4-エチ
 ル-5-ジエチルスルファモイルチオフェン-3-カルボン酸エチルエス
 テルの合成

工程 1 3)



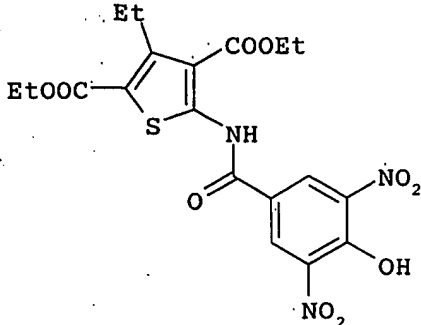
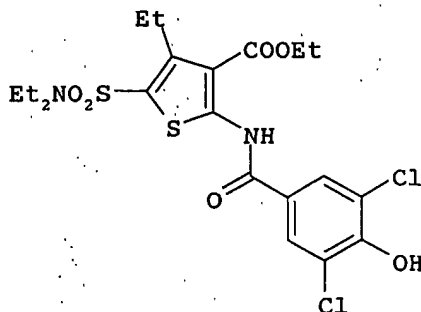
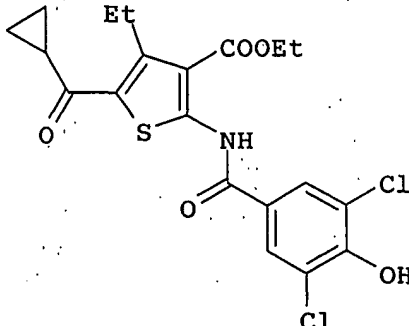
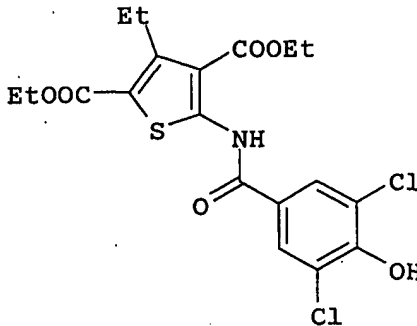
- 1) 前述の製造例 25 で得られた化合物 (100 mg) のクロロホルム (5 ml) 溶液に、氷冷下、ピリジン (0.05 ml) 及び前述の製造例 3 で得られた化合物 (113 mg) を加え、6 時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、水、10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製することにより黄色油状物の化合物 (105 mg、収率 57%) を得た。
- 2) 上記 1) で得られた化合物 (105 mg) のトルエン (3 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.66 ml) を加え、90℃で2時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶することにより白色アモルファスの表題化合物 (74 mg、収率 82%) を得た。

実施例 1 5 3 乃至 1 5 4

実施例 1 5 1 乃至 1 5 2 に記載の方法と同様に処理することにより第 4 1 表の化合物を得た。

- 5 以上、これらの実施例 1 5 1 乃至 1 5 4 で製造した化合物について、下記第 4 1 表に示す。なお、上記実施例及び第 4 1 表中において、M e はメチル基を、E t はエチル基を、及びB nはベンジル基をそれぞれ意味するものである。

第41表

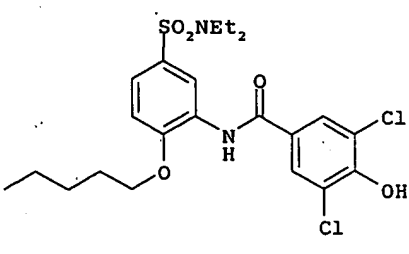
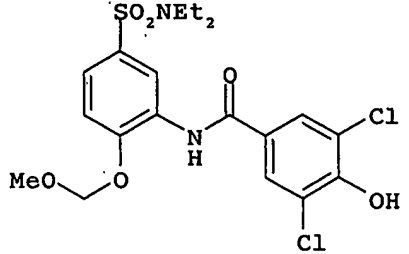
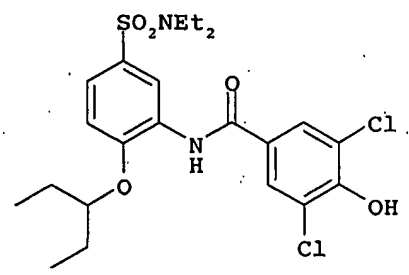
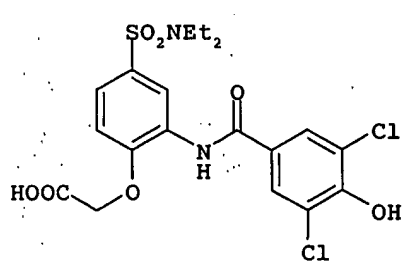
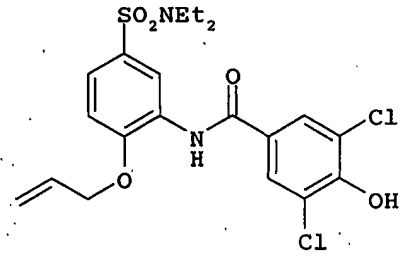
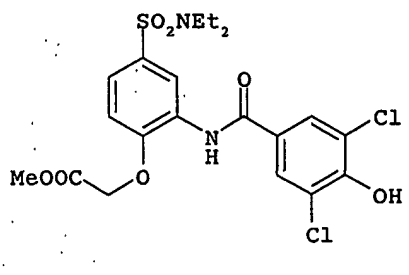
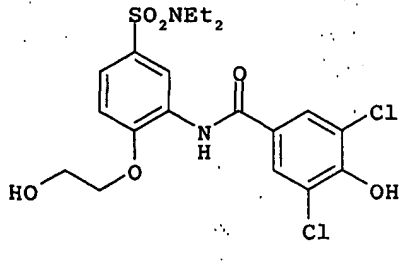
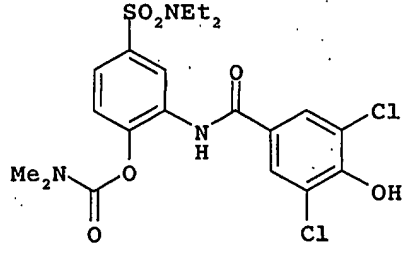
実施例	構造式	融点	¹ H NMR (δ) ppm	MS
151			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.22 (3H, t, J=7.4Hz) 1.39 (3H, t, J=7.2Hz) 1.47 (3H, t, J=7.1Hz) 3.37 (2H, q, J=7.5Hz) 4.35 (2H, q, J=7.0Hz) 4.49 (2H, q, J=7.1Hz) 8.95 (2H, s) 13.02 (1H, s)	M+ 482
152			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.00-1.18 (9H, m) 1.39 (3H, t, J=7.1Hz) 3.06 (2H, q, J=7.3Hz) 3.28 (4H, q, J=7.1Hz) 4.40 (2H, q, J=7.1Hz) 7.90 (2H, s) 11.40 (1H, brs) 11.86 (1H, s)	M+ 523
153			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.04 (4H, m) 1.13 (3H, t, J=7.1Hz) 1.39 (3H, t, J=7.1Hz) 2.44 (1H, m) 3.21 (2H, q, J=7.1Hz) 4.40 (2H, q, J=7.1Hz) 7.91 (2H, s) 11.4 (1H, brs) 11.9 (1H, s)	M+ 456
154			DMSO-d ₆ 300 MHz 1.13 (3H, t, J=7.2Hz) 1.31 (3H, t, J=7.1Hz) 1.39 (3H, t, J=7.1Hz) 3.24 (2H, q, J=7.2Hz) 4.27 (2H, q, J=7.1Hz) 4.39 (2H, q, J=7.1Hz) 7.87 (2H, s) 11.40 (1H, brs) 11.90 (1H, s)	M+ 460

また、これら上記実施例と同様にして下記第 4 2 表乃至第 5 6 表の化合物 (1) 乃至 (1 2 0) を得た。なお、第 4 2 表乃至第 5 6 表中において、M e はメチル基を、E t はエチル基を、及び B n はベンジル基をそれぞれ意味するものである。

第42表

化合物	構造式	化合物	構造式
(1)		(5)	
(2)		(6)	
(3)		(7)	
(4)		(8)	

第43表

化合物	構造式	化合物	構造式
(9)		(13)	
(10)		(14)	
(11)		(15)	
(12)		(16)	

第4表

化合物	構造式	化合物	構造式
(17)		(21)	
(18)		(22)	
(19)		(23)	
(20)		(24)	

第45表

化合物	構造式	化合物	構造式
(25)		(29)	
(26)		(30)	
(27)		(31)	
(28)		(32)	

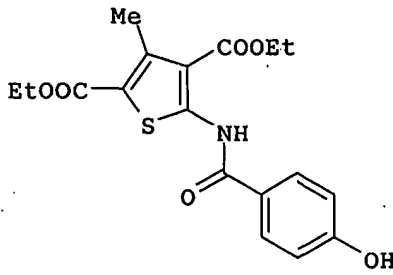
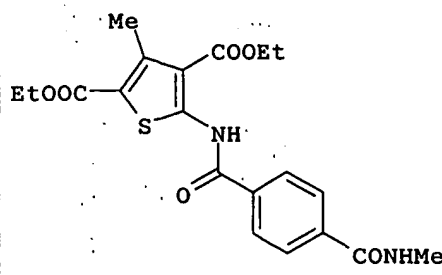
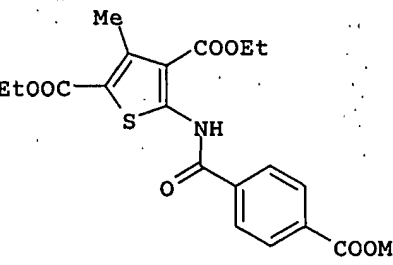
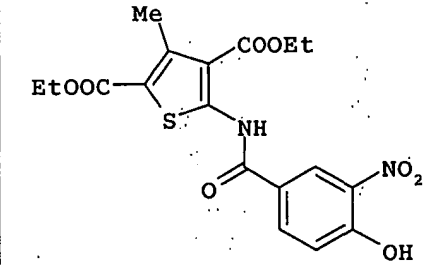
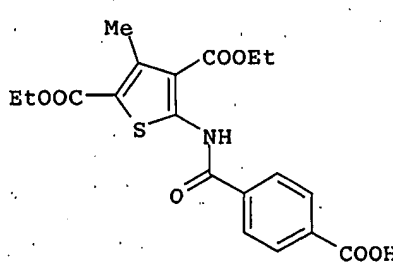
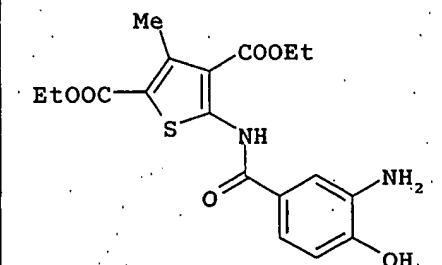
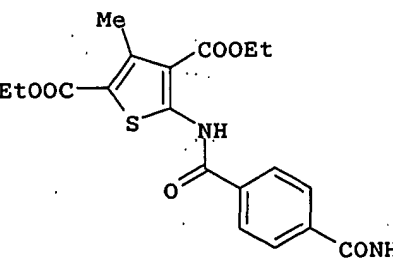
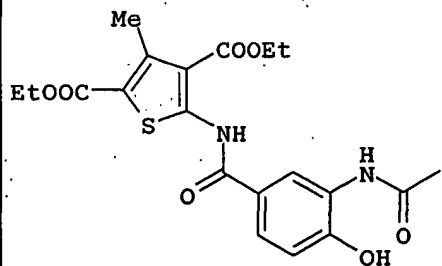
第 4 6 表

化合物	構造式	化合物	構造式
(33)		(37)	
(34)		(38)	
(35)		(39)	
(36)		(40)	

第47表

化合物	構造式	化合物	構造式
(41)		(45)	
(42)		(46)	
(43)		(47)	
(44)		(48)	

第48表

化合物	構造式	化合物	構造式
(49)		(53)	
(50)		(54)	
(51)		(55)	
(52)		(56)	

第49表

化合物	構造式	化合物	構造式
(57)		(61)	
(58)		(62)	
(59)		(63)	
(60)		(64)	

第50表

化合物	構造式	化合物	構造式
(65)		(69)	
(66)		(70)	
(67)		(71)	
(68)		(72)	

第51表

化合物	構造式	化合物	構造式
(73)		(77)	
(74)		(78)	
(75)		(79)	
(76)		(80)	

第52表

化合物	構造式	化合物	構造式
(81)		(85)	
(82)		(86)	
(83)		(87)	
(84)		(88)	

第53表

化合物	構造式	化合物	構造式
(89)		(93)	
(90)		(94)	
(91)		(95)	
(92)		(96)	

第54表

化合物	構造式	化合物	構造式
(97)		(101)	
(98)		(102)	
(99)		(103)	
(100)		(104)	

第55表

化合物	構造式	化合物	構造式
(105)		(109)	
(106)		(110)	
(107)		(111)	
(108)		(112)	

第56表

化合物	構造式	化合物	構造式
(113)		(117)	
(114)		(118)	
(115)		(119)	
(116)		(120)	

次に本発明化合物のCRF受容体拮抗作用について行った試験結果を示す。

(試験例)

5 試験例1：CRF受容体発現細胞(6EF2B)膜画分を用いたインビトロ
バインディングアッセイ(binding assay)(SPA法)

膜画分の調製：

CRFタイプI(CRF type I)(CRF-I)受容体を安定して発現する組換え細胞である6EF2B細胞(HeLa細胞由来)をEagle's
10 MEM培地(10% FCS、400 μ g/ml G418、1/100
ペニシリン/ストレプトマイシン)で培養し、1mM EDTAを含む50
mM Tris-HCl(pH7.2)で15-30分間、25℃で処理し
た。以後の操作は4℃で行った。得られた細胞を10%ショ糖を含む50m
M Tris-HCl(pH7.2)に懸濁し、ポリトロン(PT10-3
15 5モデル)で25,000rpm、15-20秒処理(顕微鏡で確認しな
がら2-3回)して細胞を破碎した。ホモジネートを600 \times g、5分間遠
心し、その上清を40,000 \times g、30分間遠心して得られた沈殿を5
0mM Tris-HCl(10mM MgCl₂、2mM EGTA)で懸
濁してさらに40,000 \times g、30分間遠心して得られた沈殿を膜画分と
20 して用いた。膜画分は1mg/mlとなるように50mM Tris-HC
l(10mM MgCl₂、2mM EGTA、0.1%BSA、100カ
リクレイン ユニット(kallikrein units)/ml アプロチニン(aprotin
in)、0.1mM バシトラシン(bacitracin)、pH7.2)に懸濁し、
-80℃で保存した。タンパク定量はDC プロテイン アッセイ キット
25 (DC protein assay kit)(Bio-RAD)を用いて行った。

SPAを用いたCRF-I受容体バインディング アッセイ(binding assa

y) :

評価化合物はDMSOで10 mMの濃度で溶解したものを実験当日にDMSOで1 mMに希釈した後、アッセイ緩衝液で希釈して用いた（DMSOの最終濃度は1 %以下：無影響量）。アッセイ緩衝液の組成は、100 mM
5 NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl_2 、0.1 % BSA、0.1 % バシトラシン、0.05 % FCS及び5 %ウマ血清を含む50 mM
Tris-HCl (pH 7.7) とした。反応は96穴 オプチプレート (Optiplate) (Packard) を用い、検体溶液50 μ lに、実験当日
に室温で2時間攪拌（10 rpmにて回転させながら）してプレカップル (precouple)
10 precouple) させたWGA-beads & 膜画分溶液（50-100 μ g 膜画分/10 mg ビーズ (beads) /ml）50 μ lを加え、これに0.4 nM ^{125}I -Tyr⁰-human/rat CRF (NEX-216、DuPont NEN) 100 μ lを添加し（合計200 μ l）、25℃で3時間インキュベートして行なった。なお、プレカップル (precouple) は5
15 0 mM Tris-HCl 緩衝液、pH 7.2に懸濁したビーズ溶液 (Beads solution)（20 mg/ml）を用い、攪拌終了後、ビーズ (Beads) をTris-HCl 緩衝液で2回、アッセイ緩衝液で1回遠心（3,000 rpm×5分間）して洗浄した。トータル バインディング (total binding) とノンスペシフィック バインディング (non-specific binding) 測定用
20 には検体溶液の代わりにそれぞれアッセイ緩衝液、最終1 μ M cold human/rat CRF (C-3042; SIGMA) 溶液を用いた。インキュベート終了後、プレートを2,500 rpm×5分間、23℃で遠心した後、Top count (Packard) にて光量を測定した。カラー クエンチ (Color quench) の影響はクエンチャー (quencher) として
25 タートラジン (tartrazine) を用いて作成した検量線から補正した。検体評価は複数回行なった。結果を第57表乃至第60表に示す。

試験例 2 : マウス手術ストレスモデル (副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 上昇抑制作用)

使用動物 :

- 5 ddY系雄性マウス (SLC、7-8週齢: 体重 34-42 g) を用いた。動物は入荷後、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 15\%$ 、12時間明暗サイクル (8:00-20:00) の条件下で予備飼育した。餌及び水は自由に摂取させ、実験当日は実験室に動物を移動した後1時間以上馴化させてから
- 10 10-15秒間) を施し、ハンドリングストレスに対する馴化を行なった。

使用薬物及び投与方法 :

評価検体は生理食塩水 (大塚)、5%マンニトールもしくは $0.1\text{N NaHCO}_3/\text{saline}$ に溶解・希釈し、 10ml/kg の容量で静脈内投与した。対照群には同一の溶媒を 10ml/kg の容量で静脈内投与した。

15 実験手続き :

- マウスにペントバルビタール ナトリウム塩 ($2.5\text{mg}/\text{mouse}$, i.p.) を投与して麻酔し、15分後に溶媒もしくは評価検体を 10ml/kg の用量で尾静脈内に投与した。その10分後に腹部を正中線に沿って切開し、約2分で腸を体外に露出した後、切開2.5分後から1分かけて、EDTA 100mM 溶液を通した冷蔵シリンジ (針サイズ 25 G) にて腹部大
- 20 静脈より 0.6ml の採血を行った。手術ストレス非負荷群 (対照群) は溶媒投与後13-14分に断頭採血し、 $100\text{mM EDTA } 20\mu\text{l}$ を添加した。血液はシリコナイズドチューブに入れ、 $10,000\text{rpm} \times 5\text{分間}$ 、 4°C で遠心し、上清 (血漿) の ACTH 濃度を日本メジフィジックス社の
- 25 アレグロACTHキットを用いた IRMA 法によって測定した。

統計解析 :

一元配置分散分析後のフィッシャーズPLSD試験 (Fisher's PLSD test) (Super ANOVA v.1.11使用)を用いた。結果を第57表乃至第60表に示す。

5 試験例3：マウス手術ストレスモデル（コルチコステロン（CORT）上昇抑制作用）

使用動物：

dd y系雄性マウス（SLC、7週齢：体重35－41g）を用いた。動物は入荷後、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 15\%$ 、12時間明暗サイクル（
10 8：00－20：00）の条件下で予備飼育した。餌及び水は自由に摂取させ、実験当日は体重測定後に餌を取り除き、試験直前の摂餌の影響を除外した。マウスは実験室に移動した後1時間以上馴化させてから用いた。また、実験に先立ち、前日にハンドリング（腹腔内投与時の保定を10－15秒間）を施し、ハンドリングストレスに対する馴化を行なった。群分けは実験当
15 日の体重によって行った。

使用薬物及び投与方法：

実施例2の化合物は、 $0.1\text{N NaHCO}_3/\text{saline}$ （大塚）で溶解・希釈し、 10ml/kg の容量で静脈内投与した。対照群には同一の溶媒を
10 10ml/kg の容量で静脈内投与した。

20 実験手続き：

マウスにペントバルビタール ナトリウム塩（pentobarbital Na）（ $2.5\text{mg}/\text{mouse}$ 、i. p.）を投与して麻酔し、20分後に溶媒もしくは評価検体を
10 10ml/kg の用量で尾静脈内に投与した。その5分後に腹部を正中線に沿って切開し、約1－2分で腸を体外に露出した後、生食で湿らせた
25 脱脂綿にて腹部を覆い、乾燥を防いだ。腹部切開から30分後に断頭採血し、 100mM EDTA $20\mu\text{l}$ を添加した氷冷シリコナイズドチュー

ブに入れ、10,000rpm×5分間、4℃で遠心し、上清（血漿）を分
取し、-30℃で分注保存した。手術侵襲を負荷しないコントロール群は、
溶媒投与後35分に断頭採血した。CORT濃度はCORTのRIA測定キ
ットであるコルチコステロン ダブル抗体（Corticosterone Double Antibo
5 dy）（ICN Pharmaceuticals, Inc.）を用いて測
定した。

統計解析：

それぞれの溶媒別に、一元配置分散分析後のフィッシャーズPLSD試験
（Fisher's PLSD test）（Super ANOVA v.1.11使用）を用いて行った。結果を
10 第57表乃至第60表に示す。

第 5 7 表

表 57: 試験例

実施例	IC ₅₀ (nM) [試験例 1]	ACTH 上昇抑制 (mg/kg) [試験例 2]	CORT 上昇抑制 (mg/kg) [試験例 3]
1	2 1 8	—	—
2	2 6 3	1 0 — 3 0	1 0 — 3 0
3	1 9 5	1 0 — 3 0	—
4	2 7 8	1 0 — 3 0	—
5	1 6 5	—	—
6	1 2 3	—	—
7	5 7	—	—
8	6 5	—	—
9	1 2 6	—	—
10	5 7	—	—
11	5 3	—	—
12	5 7	—	—
13	5 9	—	—
14	1 2 5	—	—
15	1 5 2	—	—
16	1 5 5	—	—
17	2 3 6	—	—
23	8 1	—	—
31	2 3 7	—	—
35	2 2 6	—	—
42	5 0	—	—
43	7 7	—	—
44	9 5	—	—
45	8 6	—	—

第 5 8 表

表 58: 試験例

実施例	IC ₅₀ (nM) [試験例 1]	ACTH 上昇抑制 (mg/kg) [試験例 2]	CORT 上昇抑制 (mg/kg) [試験例 3]
47	1 2 7	—	—
49	1 9 0	—	—
51	1 9 1	—	—
52	1 5 6	—	—
53	8 8	—	—
57	2 3 8	—	—
58	8 5	—	—
59	2 4 1	—	—
61	8 6	—	—
63	6 9	—	—
64	3 6	—	—
65	1 4 7	—	—
66	5 1	—	—
68	7 5	—	—
70	1 0 1	—	—
71	1 0 1	—	—
72	8 0	—	—
73	1 1 8	—	—
74	1 0 3	—	—
75	8 3	—	—
76	1 1 1	—	—
77	1 8 0	—	—
79	5 6	—	—
81	1 6 6	—	—

第 5 9 表

表 59:試験例

実施例	IC ₅₀ (nM) [試験例 1]	ACTH 上昇抑制 (mg/kg) [試験例 2]	CORT 上昇抑制 (mg/kg) [試験例 3]
82	2 4 3	—	—
83	1 2 0	—	—
84	7 1	—	—
89	8 1	—	—
91	1 7 3	—	—
92	2 4 1	—	—
95	2 4 0	—	—
96	2 1 8	—	—
97	1 6 7	—	—
133	2 0 4	—	—
151	5 7	—	—
154	1 8 1	—	—

第 6 0 表

表 60:試験例

化合物	IC ₅₀ (nM) [試験例 1]	ACTH 上昇抑制 (mg/kg) [試験例 2]	CORT 上昇抑制 (mg/kg) [試験例 3]
(35)	1 4 6	—	—
(41)	8 5	—	—
(43)	1 8 6	—	—
(45)	9 8	—	—
(47)	5 0	—	—
(68)	9 1	—	—
(69)	1 0 0	—	—
(103)	1 0 8	—	—
(114)	2 6 4	—	—
(115)	1 8 0	—	—

試験例 4: マウスMajor手術侵襲モデルに対する効果

- 5 ddY系雄マウス（SLC、8～9週齢）を、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、室温 $55 \pm 15\%$ 、12時間明暗サイクル（8:00–20:00）の条件下で予備飼育をする。なお、餌及び水は自由に摂取させる。試験当日は、実験室にマウスを移動した後1時間以上馴化させてから、体重を測定し、平均体重がほぼ等しくなるように群分けを行う。
- 10 群分けしたそれぞれのマウスにエーテル麻酔をし、麻酔下で手術直前に $0.1\text{N NaHCO}_3/\text{saline}$ 又は $10\%\text{DMF in } 0.1\text{N NaHCO}_3/\text{saline}$ で溶解・希釈した試験化合物を 10ml/kg の容量で尾静脈内又は皮下投与する。なお、対照群（非手術群）には、麻酔及び溶媒投与のみを行う。その後、腹部を正中線に沿って切開し、可動腸管を体外に露出させ、

肝臓の左葉を糸で縛り、切除する。この腸管を体内に戻し、縫合糸で縫合する（一匹当たり3～4針）。そして、1.5時間後又は4.5時間後に断頭採血し、100mmol/l EDTA 25 μ lを添加した氷冷シリコナイズドチューブに入れ、10,000rpm \times 5分間、4℃で遠心分離し、
5 得られた血漿を-30℃で保存する。

この血漿中のIL-6をQuantikine mice IL-6測定キット（R&D systems社）を用いた酵素免疫検定法（EIA）にて、コルチコステロンをコルチコステロン二重抗体（Corticosterone Double Antibody）（ICN biochemicals社）を用いた放射線免疫検定法（RIA）にて測定し、またカテ
10 コラミン等については常法にて測定する。測定値の統計解析にはDunnett法等を用いる。

試験例5：ラット術後侵襲モデルに対する効果

15 （投与量の決定）

SD系雄性ラットを、溶媒（2.5%ポリソルベート80、5%ソルビトール；pH9.5）のみを投与する溶媒投与群、対照薬物として該溶媒で希釈・溶解したメチルプレドニゾロン（methylprednisolone）を投与する陽性対象群、及び該溶媒で希釈・溶解した試験化合物を投与する化合物投与群に
20 群分けし、それぞれの群のラットをエーテル麻酔下で開腹し、盲腸結紮穿刺（CLP）モデルを作成する。なお、CLPモデルに対する対照群として該溶媒のみを投与し、開腹しない未処置群を作成する。術後は絶飲絶食とし、各群の投与は次のように行う。溶媒投与群及び化合物投与群においては、CLPモデル作成直前に投与後、一定間隔で適宜投与し、陽性対象群においては
25 はCLPモデル作成直前のみ投与し、溶媒投与群又は化合物投与群と同じ間隔でその後溶媒を投与する。CLPモデル作成数時間後にネンプター深麻

酔下で開腹し、大動脈から採血し、血漿中のACTH、コルチゾール、カテコラミン及びIL-6、血球パラメーター（赤血球、白血球、血小板、ヘマトクリット、ヘモグロビン）、血液生化学パラメーター（総蛋白、アルブミン、ALT、AST、クレアチニン、BUN、TG、コレステロール、グルコース、 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}$ ）を測定する。測定結果に基づき、下記試験における有効投与量を決定する。

（CLP後の予後に対するCRFアンタゴニストの効果）

SD系雄性ラットを、溶媒（2.5%ポリソルベート80、5%ソルビトール；pH9.5）のみを投与する溶媒投与群、対照薬物として該溶媒で希釈・溶解したメチルプレドニゾロン（methylprednisolone）を投与する陽性対象群、及び該溶媒で希釈・溶解した試験化合物を投与する化合物投与群に群分けし、それぞれの群のラットをエーテル麻酔下で開腹し、盲腸結紮穿刺（CLP）モデルを作成する。なお、CLPモデルに対する対照群として該溶媒のみを投与し、開腹しない未処置群を作成する。術後は絶飲絶食とし、各群の投与は次のように行う。溶媒投与群及び化合物投与群においては、CLPモデル作成直前に投与後、一定間隔で適宜投与し、陽性対象群においてはCLPモデル作成直前のみ投与し、溶媒投与群又は化合物投与群と同じ間隔でその後溶媒を投与する。その後の体重及び接餌量の測定、及び生死判定を一日一回行い、予後に対するCRFアンタゴニストの効果を確認する。

20

試験例6：拘束ストレスに対する効果

Wistar系雄性ラット（200～250g）を、溶媒（2.5%ポリソルベート80、5%ソルビトール；pH9.5）のみを投与する溶媒投与群、該溶媒で希釈・溶解した対照薬物を投与する陽性対象群、及び該溶媒で希釈・溶解した試験化合物を投与する化合物投与群に群分けし、それぞれの群のラットを24時間絶食した後、1時間固定用ケージに入れ拘束する。なお、こ

25

の拘束モデルに対する対照群として該溶媒のみを投与し、拘束しない未拘束群を作成する。溶媒、対照薬物又は試験化合物の投与は、固定用ケージに入れる直前に行う。固定用ケージからラットを解放後、餌を与え、1時間の摂餌量を測定する。また、摂餌量の測定後、腹部大動脈から採血し、血清 cortisol 等を測定する。これにより、拘束ストレスに対する試験化合物の効果を確認する。

試験例 7 : ラット Conditioned fear stress モデルに対する効果

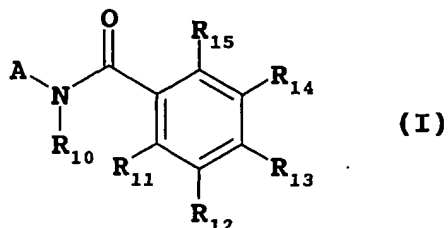
SD 系雄性ラットを、溶媒 (2.5% ポリソルベート 80、5% ソルビトール; pH 9.5) のみを投与する溶媒投与群、対照薬物として該溶媒で希釈・溶解したブスピロン (Buspirone) を投与する陽性対象群、及び該溶媒で希釈・溶解した試験化合物を投与する化合物投与群に群分けし、それぞれの群のラットを 1 匹ずつグリッドフロア (glide floor) 付きチャンバーに入れ、電気ショック発生器により電気ショック (2.5 mA; 30 秒 × 5 回) を与える。その 7 日後、30 分前に溶媒、ブスピロン又は試験化合物を投与したラットを、再び該チャンバーに入れ、電気ショックを与えずに 5 分間、10 秒毎にフリージング (freezing) 行動を観察し、フリージングタイム (freezing time) の割合 (%) を測定する。また、この試験終了後、血清を採取し、血清 cortisol 等を測定する。これにより、抗不安に対する試験化合物の効果を確認する。

産業上の利用可能性

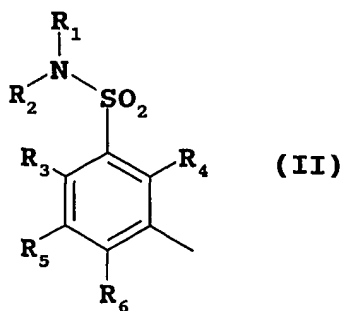
以上の試験結果等により、本発明に係る化合物 (I) は優れた CRF 受容体拮抗作用を有している。従って、CRF により誘発又は促進される疾患、例えば拘束ストレス、不安等に対する予防又は治療薬として期待される。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



- 5 {式中、Aは
一般式 (II)



[式中、 R_1 及び R_2 は同一又は異なってもよく、
水素原子；

- 10 水酸基、炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基、炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基及びアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；
炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；
炭素数 1 乃至 4 個のハロゲン化低級アルキル基；
- 15 炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；若しくは
アリール基であり、又は

R_1 と R_2 が一緒になって、場合により R_1 と R_2 とに隣接する窒素原子以外に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を有していてもよく、炭素数 1 乃至 4 個の低

級アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員の飽和複素環を形成してもよく、

R_3 及び R_4 は同一又は異なってもよく、

水素原子；

5 ハロゲン原子；

炭素数1乃至4個の低級アルキル基；

炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基；又は

炭素数1乃至4個の低級アルキル基及び炭素数1乃至4個の低級アルキルスルホニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基であり、

10 R_5 は

水素原子；

ハロゲン原子；

水酸基及び炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個の低級アルキル基；

15 炭素数1乃至4個のハロゲン化低級アルキル基；

ハロゲン原子及び炭素数3乃至7個のシクロアルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数1乃至4個の低級アルコキシ基；

炭素数2乃至5個の低級アルカノイル基；

ニトロ基；

20 シアノ基；

炭素数1乃至4個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

炭素数1乃至4個の低級アルキルスルホニル基；

カルボキシ基；

25 炭素数2乃至5個の低級アルコキシカルボニル基；

ハロゲン原子及び炭素数3乃至7個のシクロアルキル基から選ばれる置換

基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基、炭素数 2 乃至 5 個の低級アルカノイル基、炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基、炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基、及び炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ

5 基；

5 乃至 6 員の窒素原子含有飽和複素環基；

炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；又は

炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキルオキシ基であり、

R_6 は

10 水素原子；

ハロゲン原子；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；

シアノ基；

15 カルボキシ基；

炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基；

炭素数 2 乃至 5 個の低級アルカノイル基；

カルバモイル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルチオ基；

20 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルフィニル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基；

炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 乃至 2 個の複素原子を有する 5 乃至 6 員の飽和複素環基；又は

25 $-OR_{16}$

(ここで R_{16} は

水素原子；

水酸基、炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基及び炭

- 5 素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基；

トリフルオロメチル基；

炭素数 2 乃至 4 個の低級アルケニル基；

炭素数 2 乃至 4 個の低級アルキニル基；

- 10 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基；

ホスホノ基；

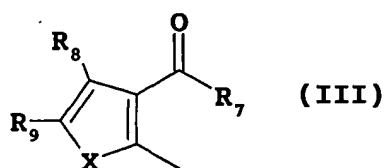
炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；

- 15 アリール基；若しくは

ベンジル基であり、又は

R_5 と R_{16} が一緒になって、炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基又はオキシ基で置換されていてもよい 5 乃至 6 員の飽和複素環を形成してもよい)である]；又は

- 20 一般式 (I I I)



[式中、 R_7 は

水酸基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；又は

$-NR_{17}R_{18}$

(ここで R_{17} 及び R_{18} は同一又は異なってもよく、
水素原子；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

- 5 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；若しくは
ベンジル基であり、又は

R_{17} と R_{18} が一緒になって、場合により R_{17} と R_{18} とに隣接する窒素原子以外
に窒素原子、酸素原子または硫黄原子を有していてもよい 5 乃至 6 員の飽和
複素環を形成してもよい) であり、

- 10 R_8 は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基及び炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキ
ル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基で置換されてい
てもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基であり、

R_9 は

- 15 水素原子；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

アリール基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホ
ニル基；又は

- 20 $-COR_{19}$
[ここで R_{19} は

水酸基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；

- 25 炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；
アリール基；又は

—N R₂₀ R₂₁

(ここで R₂₀ 及び R₂₁ は同一又は異なってもよく、

水素原子；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

5 炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；

アリール基；若しくは

ベンジル基であり、又は

R₂₀ と R₂₁ が一緒になって、場合により R₂₀ と R₂₁ とに隣接する窒素原子以外

に窒素原子、酸素原子または硫黄原子を有していてもよい 5 乃至 6 員の飽和

10 複素環を形成してもよい) である] であり、

X は

—S—；

—O—；又は

—N R₂₄—

15 (ここで R₂₄ は

水素原子；又は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基である) である] であり、

R₁₀ は

水素原子；

20 カルボキシ基及び炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基から選
ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基
であり、

R₁₁ は

水素原子；

25 ハロゲン原子；

水酸基；

ニトロ基；又は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基であり、

R_{12} は

水素原子；

5 ハロゲン原子；

ニトロ基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

トリフルオロメチル基；又は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基であり、

10 R_{13} は

$-OR_{22}$

（ここで R_{22} は

水素原子；

アルカリ金属；又は

15 ホスホノ基である）；

$-YR_{23}$

〔ここで Y は

$-O-$ ；又は

$-NR_{25}-$

20 （ここで R_{25} は

水素原子；又は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基である）であり、

R_{23} は

アリール基、カルボキシ基及び炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニ

25 ル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級

アルキル基；

- 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基；又は
カルボキシ基で置換されていてもよいアリール基である] ；
アミノ基；
カルボキシ基；又は
- 5 炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基であり、
 R_{14} は
水素原子；
ハロゲン原子；
炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；
- 10 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；
ニトロ基；
トリフルオロメチル基；
炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい
炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基及び炭素数 2 乃至 5 個の低
- 15 級アルカノイル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基；
アミノスルホニル基；
炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキルスルホニル基；
炭素数 2 乃至 5 個の低級アルカノイル基；
カルボキシ基；
- 20 炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基；
水酸基及び炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基から選ばれる置換基で置換
されていてもよいカルバモイル基；又は
シアノ基であり、
 R_{15} は
- 25 水素原子；
炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

ハロゲン原子；

ニトロ基；又は

水酸基である} で表されるベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

5

2. R_{10} が

水素原子であり、

R_{11} が

水素原子であり、

10 R_{12} が

ハロゲン原子；又は

ニトロ基であり、

R_{13} が

$-OR_{22}$

15 (ここで R_{22} が

水素原子；又は

アルカリ金属である)；又は

$-YR_{23}$

(ここで Y が

20 $-O-$ であり、

R_{23} が

アリール基、カルボキシ基及び炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基である)であり、

25 R_{14} が

ハロゲン原子；又は

ニトロ基であり、

R_{15} が

水素原子である請求の範囲第1項記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

5

3. R_{13} が

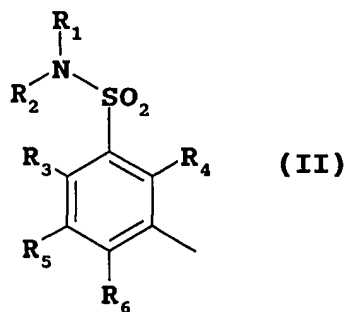
$-OR_{22}$

(ここで R_{22} が

水素原子；又は

- 10 アルカリ金属である)である請求の範囲第2項記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

4. Aが一般式 (II)



- 15 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は請求の範囲第1項と同じである)である請求の範囲第1項乃至第3項記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

5. R_1 及び R_2 が同一又は異なってもよく、

- 20 炭素数1乃至4個の低級アルキル基であり、

R_3 及び R_4 が

水素原子であり、

R_5 が

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；又は

- 5 炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基置換されていてもよいアミノ基であり、

R_6 が

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；

炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基又は

$-OR_{16}$

- 10 (ここで R_{16} が

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基及

び炭素数 2 乃至 5 個の低級アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で

置換されていてもよい炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基；

炭素数 2 乃至 4 個の低級アルケニル基；又は

- 15 炭素数 2 乃至 5 個の低級アルキニル基である)である請求の範囲第 4 項記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

6. R_1 及び R_2 がエチル基であり、

- 20 R_5 がエチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基又はジメチルアミノ基であり、

R_6 がエトキシカルボニル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソ

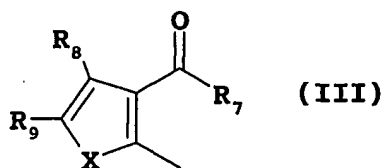
プロポキシ基、ブトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロメチルメトキシ基、

アリルオキシ基又は2-プロピニルオキシ基である請求の範囲第 5 項記載

- 25 のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

7. Aが3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル基、2-エトキシ-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル基、3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-プロポキシフェニル基、
- 5 5-ジエチルスルファモイル-3-イソプロピル-2-プロポキシフェニル基、5-ジエチルスルファモイル-2-プロポキシ-3-プロピルフェニル基、5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3-プロピルフェニル基、3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル基、2-アリルオキシ-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル基、3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-(2-プロピニルオキシ)フェニル基、5-ジエチルスルファモイル-2, 3-ジメトキシフェニル基、2-エトキシカルボニル-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル基又は5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3-ジメチルアミノフェニル基である請求の範囲第6項記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。
- 10
- 15

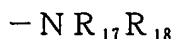
8. Aが一般式 (III)



- 20 (式中、 R_7 、 R_8 、 R_9 及びXは請求の範囲第1項と同じである)である請求の範囲第1項乃至第3項記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

9. R_7 が

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；又は



(ここで R_{17} 及び R_{18} が同一又は異なってもよく、
水素原子；又は炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基である) であり、

5 R_8 が

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基であり、

R_9 が

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホ
10 ニル基；又は

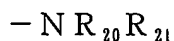


[ここで R_{19} が

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；

15 炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基；又は



(ここで R_{20} 及び R_{21} が同一又は異なってもよく、

水素原子；又は

炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基である。) である] であり、

20 X が

-S- である請求の範囲第 8 項記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容
し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

10. R_7 がメトキシ基又はエトキシ基であり、

25 R_8 がメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基又はメトキシメチル基であり、

R₉がジエチルアミノスルホニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はシクロプロパンカルボニル基である請求の範囲第9項記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

5

1 1. Aが3, 5-ジエトキシカルボニル-4-メチル-2-チエニル基、3, 5-ジエトキシカルボニル-4-プロピル-2-チエニル基、3, 5-ジエトキシカルボニル-4-(メトキシメチル)-2-チエニル基、4-エチル-3, 5-ジメトキシカルボニル-2-チエニル基、3-エトキシカルボニル-4-エチル-5-メトキシカルボニル-2-チエニル基、5-エトキシカルボニル-4-エチル-3-メトキシカルボニル-2-チエニル基、5-シクロプロパンカルボニル-3-エトキシカルボニル-4-エチル-2-チエニル基、3, 5-ジエトキシカルボニル-4-エチル-2-チエニル基又は3-エトキシカルボニル-4-エチル-5-ジエチル
10 トキシカルボニル-2-チエニル基である請求の範囲第10項記載のベンズアミド誘導体、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。
15

1 2. 3, 5-ジクロロ-N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;
20 3, 5-ジクロロ-N-(2-エトキシ-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;
3, 5-ジクロロ-N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-プロポキシフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;
25 3, 5-ジクロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-3-イソプロピル-2-プロポキシフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;

- 3, 5-ジクロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2-プロポキシ-3-プロピルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;
- 3, 5-ジクロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3-プロピルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;
- 5 ナトリウム 2, 6-ジクロロ-4-[N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)カルバモイル]フェノキシド;
- カリウム 2, 6-ジクロロ-4-[N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)カルバモイル]フェノキシド;
- ナトリウム 2, 6-ジクロロ-4-[N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-プロポキシフェニル)カルバモイル]フェノキシド;
- 10 リン酸 2, 6-ジクロロ-4-[N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)カルバモイル]フェニル;
- ナトリウム 2, 6-ジクロロ-4-[N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)カルバモイル]フェノキシド;
- 15 カリウム 2, 6-ジクロロ-4-[N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)カルバモイル]フェノキシド;
- ナトリウム 2, 6-ジクロロ-4-[N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-プロポキシフェニル)カルバモイル]フェノキシド;
- リン酸 2, 6-ジクロロ-4-[N-(3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル)カルバモイル]フェニル;
- 20 3, 5-ジクロロ-N-[3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシベンズアミド;
- 3, 5-ジクロロ-N-(2-アリルオキシ-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;
- 25 3, 5-ジクロロ-N-[3-エチル-5-ジエチルスルファモイル-2-

- (2-プロピニルオキシ)フェニル]-4-ヒドロキシベンズアミド;
3, 5-ジクロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2, 3-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;
3, 5-ジクロロ-N-(2-エトキシカルボニル-3-エチル-5-ジエチルスルファモイルフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド;
5 3-クロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2, 3-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド;
5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジニトロベンゾイルアミノ)-3-メチルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル;
10 5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-エチルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル;
5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-プロピルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル;
5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-(メトキシメチル)チオフェン-2, 4-ジカルボン酸ジエチルエステル;
15 5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-エチルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸ジメチルエステル;
5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-エチルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸 4-エチルエステル 2-メチルエス
20 テル;
5-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-3-エチルチオフェン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル 4-メチルエス
テル;
2-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-5-シクロ
25 プロパンカルボニル-4-エチルチオフェン-3-カルボン酸エチルエス
テル;

3-エチル-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジニトロベンゾイルアミノ)チオフェン-2,4-ジカルボン酸ジエチルエステル;

2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-5-ジエチルスルファモイル-4-エチルチオフェン-3-カルボン酸エチルエステル;

ナトリウム 2,6-ジクロロ-4-[N-[3,5-ビス(エトキシカルボニル)-4-エチル-2-チエニル]カルバモイル]フェノキシド;及び
3,5-ジクロロ-N-(5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシ-3-ジメチルアミノフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミドからなる群より
10 選ばれる請求の範囲第1項記載の化合物、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

13. 請求の範囲第1項乃至第12項記載の化合物、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる副腎皮質刺激
15 ホルモン放出因子(CRF)受容体拮抗薬。

14. 請求の範囲第1項乃至第12項記載の化合物、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなるCRFにより
20 誘発又は促進される疾患の治療剤。

15. 請求の範囲第1項乃至第12項記載の化合物、その医薬上許容し得る塩又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01429

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07C311/46, C07F9/09, C07C311/47, C07D295/08, C07D265/36, C07D311/70, C07D307/79, C07D295/22, C07D333/38, C07D333/40, C07D295/18, C07D207/34, A61K31/18, A61K31/215, A61K31/40, A61K31/4453, A61K31/538, A61K31/353, A61K31/343, A61K31/495, A61K31/381, A61P5/42, A61P25/00, A61P9/12
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07C311/46, C07F9/09, C07C311/47, C07D295/08, C07D265/36, C07D311/70, C07D307/79, C07D295/22, C07D333/38, C07D333/40, C07D295/18, C07D207/34, A61K31/18, A61K31/215, A61K31/40, A61K31/4453, A61K31/538, A61K31/353, A61K31/343, A61K31/495, A61K31/381, A61P5/42, A61P25/00, A61P9/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 261503, A1 (VALEAS S.p.A INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA), 30 March, 1988 (30.03.88), Claims & DE, 3778268, A & IT, 1197259, B & AT, 74915, T	1, 8-11
A	WO, 99/12908, A1 (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V.), 18 March, 1999 (18.03.99), Claims & NL, 1010018, C2 & EP, 966442, A1	1-15
A	WO, 98/05661, A1 (PFIZER INC.), 12 February, 1998 (12.02.98), Claims & EP, 920429, A1 & AU, 709203, B & CN, 1227552, A & BR, 9710808, A & HU, 9903001, A2 & JP, 2000-501116, A & NZ, 333727, A & KR, 2000029843, A	1-15
A	WO, 97/35580, A1 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY),	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 02 May, 2001 (02.05.01)	Date of mailing of the international search report 15 May, 2001 (15.05.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01429

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	02 October, 1997 (02.10.97), Claims & EP, 920318, A1 & JP, 2000-507550, A & NZ, 331646, A	
A	WO, 97/14684, A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 24 April, 1997 (24.04.97), Claims & EP, 863882, A1 & AU, 703096, B & JP, 11-513678, A & NZ, 320227, A & KR, 99045744, A	1-15
A	WO, 97/00868, A1 (SANOFI), 09 January, 1997 (09.01.97), Claims & FR, 2735777, A & EP, 833822, A1 & AU, 710300, B & BR, 9609420, A & HU, 9900056, A2 & JP, 10-511693, A & NZ, 312157, A & KR, 99028325, A & US, 5880135, A	1-15
A	WO, 94/13661, A1 (PFIZER INC.), 23 June, 1994 (23.06.94), Claims & FI, 9305672, A & HU, 65822, T & EP, 674631, A1 & AU, 690079, B & BR, 9307664, A & CN, 1093363, A & JP, 8-500121, A & KR, 190730, A & US, 5705646, A & CZ, 287925, B & NO, 307884, B1 & ES, 2139676, T3 & IL, 107947, A & NZ, 256620, A & FI, 9305672, A	1-15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07C311/46, C07F9/09, C07C311/47, C07D295/08, C07D265/36, C07D311/70, C07D307/79, C07D295/22, C07D333/38, C07D333/40, C07D295/18, C07D207/34, A61K31/18, A61K31/215, A61K31/40, A61K31/4453, A61K31/538, A61K31/353, A61K31/343, A61K31/495, A61K31/381, A61P5/42, A61P25/00, A61P9/12		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07C311/46, C07F9/09, C07C311/47, C07D295/08, C07D265/36, C07D311/70, C07D307/79, C07D295/22, C07D333/38, C07D333/40, C07D295/18, C07D207/34, A61K31/18, A61K31/215, A61K31/40, A61K31/4453, A61K31/538, A61K31/353, A61K31/343, A61K31/495, A61K31/381, A61P5/42, A61P25/00, A61P9/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 261503, A1 (VALEAS S.p.A INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA), 30 March 1988 (30.03.88), 特許請求の範囲 & DE, 3778268, A & IT, 1197259, B & AT, 74915, T	1, 8-11
A	WO, 99/12908, A1 (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V.), 18 March 1999 (18.03.99), 特許請求の範囲 & NL, 1010018, C2 & EP, 966442, A1	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 02.05.01		国際調査報告の発送日 15.05.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 守 安 智 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/05661, A1 (PFIZER INC.), 12 February 1998 (12.02.98), 特許請求の範囲 & EP, 920429, A1 & AU, 709203, B & CN, 1227552, A & BR, 9710 808, A & HU, 9903001, A2 & JP, 2000-501116, A & NZ, 333727, A & KR, 2000029843, A	1-15
A	WO, 97/35580, A1 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY), 2 October 1997 (02.10.97), 特許請求の範囲 & EP, 920318, A1 & JP, 2000-507550, A & NZ, 331646, A	1-15
A	WO, 97/14684, A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 24 April 1997 (24.04.97), 特許請求の範囲 & EP, 863882, A1 & AU, 703096, B & JP, 11-513678, A & NZ, 32 0227, A & KR, 99045744, A	1-15
A	WO, 97/00868, A1 (SANOFI), 9 janvier 1997 (09.01.97), 特許請求の範囲 & FR, 2735777, A & EP, 833822, A1 & AU, 710300, B & BR, 960 9420, A & HU, 9900056, A2 & JP, 10-511693, A & NZ, 312157, A & KR, 99028325, A & US, 5880135, A	1-15
A	WO, 94/13661, A1 (PFIZER INC.), 23 June 1994 (23.06.94), 特許請求の範囲 & FI, 9305672, A & HU, 65822, T & EP, 674631, A1 & AU, 69007 9, B & BR, 9307664, A & CN, 1093363, A & JP, 8-500121, A & KR, 190730, A & US, 5705646, A & CZ, 287925, B & NO, 307884, B1 & ES, 2139676, T3 & IL, 107947, A & NZ, 256620, A & FI, 9 305672, A	1-15